UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 269

ÉTUDE HYGIÉNIQUE ET TOXICOLOGIQUE

DES

SOLVANTS CHLORÉS ACÉTYLÉNIQUES

ET EN PARTICULIER

DU TRICHLORÉTHYLÈNE ET DU TÉTRACHLORÉTHANE

(Travail du Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène appliquée)

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

présentée et soutenue publiquement le jeudi 3 décembre 1936

PAR

Maurice GASQ

Pharmacien-Capitaine du Corps de Santé colonial

Licencié ès Sciences

Né à BORDEAUX (Gironde), le 23 décembre 1905

Examinateurs de la Thèse

MM. LABAT, professeur..... *Président.*

DELAUNAY, professeur..... } *Juges.*

VITTE, agrégé ..... }

DERVILLÉE, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1936

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 269

ÉTUDE HYGIÉNIQUE ET TOXICOLOGIQUE

DES

SOLVANTS CHLORÉS ACÉTYLÉNIQUES

ET EN PARTICULIER

DU TRICHLORÉTHYLÈNE ET DU TÉTRACHLORÉTHANE

(Travail du Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène appliquée)

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention "PHARMACIE"

présentée et soutenue publiquement le jeudi 3 décembre 1936

PAR

Maurice GASQ

Pharmacien-Capitaine du Corps de Santé colonial

Licencié ès Sciences

Né à BORDEAUX (Gironde), le 23 décembre 1905

Examinateurs de la Thèse

MM. LABAT, professeur..... *Président.*

DELAUNAY, professeur..... } *Juges.*

VITTE, agrégé ..... }

DERVILLÉE, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	DUFOUR.	id.	DARGET.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	FONTAN.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	BROUSTET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.
id.	DERVILLÉE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Médecine opératoire	PAPIN.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Urologie	DARGET.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

Je lui dédie ce travail en témoignage de mon grand amour.

A MES GRANDS-PARENTS

Avec ma profonde affection et mon infinie reconnaissance.

A MA MERE

Avec toute mon affectueuse tendresse.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MARRAINE

A TOUS LES MIENS

Très affectueusement.

A MES BEAUX-PARENTS

En gage de ma grande et filiale affection.

A MON BEAU-FRERE

PIERRE LALANNE

Docteur en pharmacie,
Lauréat de la Faculté de Toulouse.

En souvenir de nos communes années
d'étudiant et avec ma très vive affection.

A MADEMOISELLE BAZOUIN

Affectueusement.

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

A MES CHEFS

A MES CAMARADES
DU CORPS DE SANTE COLONIAL

A Monsieur DUFILHO

Docteur en pharmacie,
Ex-Interne des hôpitaux,
Assistant de toxicologie,
Officier d'Académie.

A Monsieur le Professeur L. GENEVOIS

Professeur de chimie physiologique
à la Faculté des Sciences de Bordeaux,

Qui a bien voulu nous faire profiter de ses travaux et de sa documentation sur la question qui nous intéressait. Nous lui exprimons ici notre respectueuse gratitude.

A MON JURY DE THESE

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LABAT

Professeur de toxicologie et d'hygiène appliquée,
Pharmacien chef des hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

CHER MAITRE,

Vous avez bien voulu m'accueillir dans votre laboratoire et m'encourager de vos bienveillants et précieux conseils. Permettez-moi de vous exprimer ici toute ma profonde gratitude et de vous assurer de mon attachement très respectueux.

ÉTUDE HYGIÉNIQUE ET TOXICOLOGIQUE

DES

SOLVANTS CHLORÉS ACÉTYLÉNIQUES

ET EN PARTICULIER

DU TRICHLORÉTHYLÈNE ET DU TÉTRACHLORÉTHANE

INTRODUCTION

Les intoxications industrielles ont pris, au cours de ces dernières années, un développement sans cesse croissant, dû, pour une bonne part, à la préparation ou à l'utilisation de produits nouveaux ou jusque-là inutilisés.

C'est une question d'ordre social fort importante, et, en France, la loi du 1er janvier 1931, modifiant celle du 25 octobre 1919, fait entrer certaines intoxications professionnelles dans le cadre des accidents du travail engageant la responsabilité du chef d'entreprise. Sont comprises dans cette loi les maladies engendrées par la manipulation ou l'utilisation du plomb, du mercure, du tétrachloréthane, du benzène, du phosphore et par l'action des rayons X et des corps radioactifs.

En outre, obligation est faite aux médecins de déclarer les cas de maladies professionnelles qu'ils sont appelés à constater et qui entrent dans le cadre de la loi.

En résumé, la loi actuelle protège certains cas d'intoxications professionnelles, en nombre d'ailleurs trop limité pour être définitif.

La preuve en est qu'un décret en date du 16 octobre 1935, abrogeant le décret du 16 novembre 1929, rend obligatoire, en vue de l'extension éventuelle de la loi sur les accidents du travail, la déclaration des maladies d'origine professionnelle causées par des agents chimiques ou physiques autres que ceux spécifiés dans la loi de 1931. Parmi ces agents, figurent au paragraphe 11 de l'article 1er du décret : « Les dérivés halogénés des hydrocarbures de la série grasse, notamment le chlorure de méthyle, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le tétrachloréthane, le dichloréthylène, le trichloréthylène, le bromure de méthyle. »

Trois de ces composés : le Tétrachloréthane, le Dichloréthylène, le Trichloréthylène, sont des dérivés de l'acétylène utilisés assez récemment dans l'industrie à cause de leur pouvoir dissolvant allié à leur ininflammabilité. Dérivent aussi de l'acétylène le Pentachloréthane, l'Hexachloréthane et le Perchloréthylène.

Tous ces composés sont réunis sous le nom de dérivés ou solvants chlorés acétyléniques, et c'est leur étude toxicologique que nous avons entreprise, sur les conseils de M. le Professeur Labat.

Le temps dont nous disposions étant limité, nous n'avons pu étudier en particulier chacun de ces composés. Nous avons donc choisi ceux d'entre eux, le Trichloréthylène et le Tétrachloréthane, qui offrent actuellement le plus grand intérêt industriel et avons entrepris d'exposer leur histoire toxicologique en y ajoutant les résultats d'expériences personnelles.

Notre travail est divisé en trois parties :

Première partie : Nous y avons groupé les renseignements d'ordre chimique concernant tous les dérivés chlorés de l'acétylène, renseignements généralement rares et peu abondants dans les ouvrages classiques.

Deuxième partie : Elle contient les résultats des travaux que nous avons entrepris en vue de rechercher une méthode de dosage du Trichloréthylène et du Tétrachloréthane susceptible d'être employée en toxicologie.

Troisième partie : Elle est consacrée à l'étude générale de l'action physiologique des solvants chlorés, avec rappel des importants travaux de K.-B. Lehmann [34], et à celle de la toxicité du Trichloréthylène et du Tétrachloréthane. Nous y avons fait figurer nos résultats concernant l'intoxication expérimentale par ces deux composés, leur localisation, leur élimination, leur stabilité dans le cadavre.

Les produits que nous avons utilisés sont des produits strictement commerciaux qui nous ont été fournis gracieusement par la Compagnie Alais, Froges et Camargue, à laquelle nous adressons l'expression de nos remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LES SOLVANTS CHLORÉS ACÉTYLÉNIQUES

Les dérivés chlorés de l'acétylène forment un groupe de corps que l'on peut rattacher, au point de vue de leur nomenclature, à l'éthane ou à l'éthylène :

Au groupe de *l'éthane* appartiennent :

le Tétrachloréthane	$CHCl^2 — CHCl^2$
le Pentachloréthane	$CHCl^2 — CCl^3$
l'Hexachloréthane	$CCl^3 — CCl^3$

et à celui de *l'éthylène* :

le Dichloréthylène	$CHCl = CHCl$
le Trichloréthylène	$CHCl = CCl^2$
le Perchloréthylène	$CCl^2 = CCl^2$

Berthelot et Jungfleisch, les premiers, en 1870, indiquèrent le mode de préparation et les propriétés du Tétrachloréthane, substance mère de la série, mais il fallut attendre jusqu'en 1904-1905 pour voir fabriquer ce produit industriellement. En effet, à cette époque, le « Consortium für Elektrochemische Industrie » le lança en abondance sur le marché, « créant ainsi un nouveau besoin » [1]. Depuis lors, la fabrication des solvants chlorés, en particulier le Tétrachloréthane et le Trichloréthylène, n'a fait que prendre de l'extension, car, pour de nombreux usages, ils ont remplacé la benzine, le sulfure de carbone, les hydrocarbures, du fait de leur ininflammabilité.

Pour le Trichloréthylène, par exemple, nous voyons les exportations françaises passer de 461 tonnes en 1933 à 555 en 1935. Quant à la consommation intérieure, on peut l'estimer légèrement supérieure à ces chiffres pendant les mêmes périodes.

Enfin, et ceci est à considérer pour l'avenir, les matières premières nécessaires à la fabrication de ces solvants : charbon et calcaire pour l'acétylène, sel marin pour le chlore, sont pratiquement inépuisables.

CHAPITRE PREMIER

GROUPE DE L'ETHANE

Tétrachloréthane ($CHCl^2 — CHCl^2$)

Préparation. — A l'origine, on le préparait d'après le procédé de Berthelot et Jungfleisch, heureusement modifié : on faisait passer alternativement ou simultanément un courant d'acétylène et de chlore dans du Pentachlorure d'antimoine qui servait de catalyseur. Si le rendement en Tétrachloréthane était excellent, sa purification était rendue difficile par la présence des chlorures d'antimoine qui le souillaient [1].

Aussi, actuellement, préfère-t-on le préparer par combinaison directe des deux gaz préalablement purifiés et desséchés :

$$CH \equiv CH + 2\ Cl^2 = CHCl^2 — CHCl^2$$

Mais, pour éviter la réaction explosive

$$CH \equiv CH + Cl^2 = 2\ C + HCl,$$

on opère à l'abri de la lumière, en présence de tournure ou de limaille de fer agissant comme catalyseur et la chambre de réaction est entourée d'une chemise d'eau froide qui abaisse la température au-dessous de 100° [1] [2].

Propriétés. — C'est un liquide incolore, neutre, mobile,

réfringent, à odeur rappelant un peu celle du chloroforme, mais toutefois moins agréable. Il est assez peu soluble dans l'eau : 1 gramme dans 350 grammes d'eau à 25°, mais très soluble dans l'alcool et l'éther.

Ses caractéristiques physiques sont les suivantes :

Densité à 15°	1,59
Point d'ébullition	145°5 sous 760 mm. Hg
Tension de vapeur à 20° ..	11 (en mm. Hg)
Chaleur spécifique	0,268
Chaleur de vaporisation ..	54,4
Point de congélation	— 40°

Il est *ininflammable* et *inexplosible*. Son pouvoir dissolvant s'étend à de nombreux corps, tant organiques : graisses, huiles, résines, matières goudronneuses, caoutchouc, acétyl cellulose, que métalloïdiques : chlore (30 fois son volume), brome, iode, soufre, phosphore.

Il distille sans décomposition et est entraînable par la vapeur d'eau [3].

Il n'attaque que très peu les métaux : zinc, plomb, cuivre, fer. Cependant, ce dernier est attaqué en atmosphère humide.

Il est stable vis-à-vis des acides, mais les alcalis le décomposent à chaud : il y a perte d'une molécule d'acide chlorhydrique et formation de Trichloréthylène. Berthelot et Jungfleisch observèrent cette décomposition en utilisant l'hydroxyde de potassium en solution alcoolique [4].

Les vapeurs de Tétrachloréthane, traversant un tube de quartz ou de porcelaine porté au rouge, sont décomposées et donnent, en présence de vapeur d'eau, de l'acide chlorhydrique et du gaz carbonique. Tous les autres solvants chlorés jouissent de cette propriété [5].

Enfin, le Tétrachloréthane donne à chaud, en présence de Pyridine et de lessive de soude, la réaction de Fujiwara. Cette réaction, caractérisée par l'apparition d'une coloration, variant du rose violacé au rouge vif, suivant la quantité de produit mis en œuvre, n'est pas spécifique. Elle est commune non seulement à tous les corps de forme CX^3 (X étant un

halogène), mais à d'autres dérivés halogénés, comme nous le verrons dans la deuxième partie de notre travail.

Usages. — La majeure partie du Tétrachloréthane fabriquée sert à la préparation des autres dérivés chlorés appartenant à la même série que lui, et notamment du Trichloréthylène.

Sa propriété d'être inflammable l'a fait aussi utiliser dans l'industrie, mais il est nettement desservi par sa faible volatilité (E = 146°) et sa toxicité.

Néanmoins, on l'emploie :

1° Dans les industries utilisant l'acétate de cellulose, dont il est le meilleur dissolvant (films cinématographiques, soie et perles artificielles). Au début de la guerre, il a servi à la préparation de vernis spéciaux destinés à l'imperméabilisation des ailes d'avion; on l'a aussi employé dans les fabriques de masques contre les gaz asphyxiants : pour coller les deux lames d'acétylcellulose formant les viseurs des masques, on utilisait une dissolution d'acétate de cellulose dans le Tétrachloréthane additionnée d'alcool dénaturé par de l'acétone [6];

2° Dans le nettoyage et le dégraissage d'objets divers, notamment des pièces métalliques industrielles;

3° Dans l'extraction du soufre et de certains principes végétaux (alcaloïdes, cocaïne, quinine, huiles, résines) ou animaux (graisses);

4° Dans l'industrie du caoutchouc, celle des vernis, couleurs, laques.

*
* *

Pentachloréthane ($CHCl^2 — CCl^3$).

Préparation. — On le prépare par action directe du chlore sur le Trichloréthylène :

$$CHCl = CCl^2 + 2\ Cl = CHCl^2 — CCl^3.$$

Propriétés. — C'est un liquide incolore, mobile, à odeur désagréable, répondant aux caractéristiques suivantes :

Densité à 15°	1,685
Point d'ébullition	159° 5 sous 760 mm. Hg
Tension de vapeur à 20°...	7 (en mm. de Hg)
Chaleur spécifique	0,266
Chaleur de vaporisation....	37
Point de congélation.....	— 25°

A 25°, il est soluble dans 2.900 parties d'eau.

Il présente les mêmes propriétés générales que le Tétrachloréthane.

Par ébullition avec les solutions alcalines, il perd une molécule d'acide chlorhydrique et conduit au Tétrachloréthylène ($CCl^2 = CCl^2$) [1].

Usages. — C'est un excellent dissolvant, mais peu utilisé à cause de son point d'ébullition élevé.

***

Hexachloréthane ($CCl^3 — CCl^3$).

Nous ne citons ce composé que pour mémoire. C'est le seul de la série qui soit solide à la température ordinaire. Il se présente sous forme de cristaux très sublimables, à odeur camphrée, et possède la particularité d'entrer en ébullition (185°) avant de fondre (187°) [1].

On a préconisé son emploi dans la destruction des larves de moustiques : on le mélange à un véhicule inerte, de la poudre de talc, dans la proportion des deux tiers, et le mélange est étalé sur la surface de l'eau infectée. Les larves, en remontant à la surface, absorbent les vapeurs d'hexachloréthane dont l'action toxique semble paralysante et affecte le système nerveux.

Ce procédé, peu coûteux, n'enlèverait à l'eau aucune des qualités requises pour les usages domestiques et serait inoffensif pour l'homme, les animaux supérieurs et les spécimens de la faune aquatique [7].

Enfin, l'hexachloréthane a été utilisé en médecine vétérinaire comme anthelminthique, notamment chez le bœuf, qui supporte très bien une dose de 10 grammes [8].

CHAPITRE II

GROUPE DE L'ETHYLENE

Dichloréthylène (CHCl = CHCl).

Préparation. — On le prépare en réduisant par le fer ou le zinc le Tétrachloréthane en milieu aqueux [1] ou en faisant passer un mélange de chlore et d'acétylène, ce dernier en très léger excès, sur un catalyseur constitué par du gel de silice, maintenu de préférence à une température supérieure à 100°.

Propriétés. — C'est un liquide fluide, incolore, d'odeur éthérée. Ses caractéristiques physiques sont les suivantes :

Densité à 15°	1,278
Point d'ébullition	54° sous 760 mm. Hg
Tension de vapeur à 20°...	200,5 en mm. de Hg
Chaleur spécifique	0,270
Chaleur de vaporisation ..	71
Point de congélation	— 80°

Il existe sous deux formes stéréo-isomériques auxquelles correspondent les formules CHCl = CHCl et $CH^2 = CCl^2$. En soumettant à des rectifications très soignées des échantillons de Dichloréthylènes commerciaux, G. Chavanne [9] a réussi à isoler ces deux isomères dont l'un bout à 49° et l'autre à 60°2 à la pression de 766 mm. de mercure. Le produit industriel est un mélange de ces deux isomères.

Peu soluble dans l'eau, le Dichloréthylène est très soluble dans l'alcool et l'éther. A son tour, il dissout facilement les matières grasses.

Très difficilement inflammables, ses vapeurs abaissent dans de notables proportions la limite d'inflammabilité des mélanges d'air et de méthane, acétylène, etc. (Jorissen et Velisek) [10]. Cependant, H. Thron [11] cite le cas d'une inflammation spontanée survenue lors de la distillation d'une solution alcoolique du produit en présence d'hydroxyde de sodium; il s'était formé du chloro-acétylène (Cl — C ≡ CH) spontanément inflammable.

Il est facilement entraînable par la vapeur d'eau.

L'éthylate de sodium le transforme vers 40-50° en monochloracétal [12].

En présence de pyridine et de lessive d'hydroxyde de sodium, il donne la réaction de Fujiwara.

Usages. — Il peut avantageusement remplacer l'éther sulfurique et l'éther de pétrole dans un grand nombre d'applications, grâce à ses propriétés dissolvantes.

*
* *

Trichloréthylène, ou Tri ($CHCl = CCl_2$).

Préparation. — Berthelot et Jungfleisch avaient observé la formation de Trichloréthylène en faisant agir une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium sur le Tétrachloréthane. Les procédés actuels de fabrication sont basés sur ce principe. On transforme le Tétrachloréthane en Trichloréthylène par une simple digestion vers 140-170°, avec un lait de chaux ou une solution aqueuse d'ammoniaque [1].

La réaction se borne à la perte d'une molécule d'acide chlorhydrique :

$$CHCl_2 — CHCl_2 \rightarrow CHCl = CCl_2 + HCl.$$

En traversant un serpentin refroidi, le Trichloréthylène se condense, se séparant ainsi du gaz chlorhydrique, qui peut être récupéré.

Propriétés. — Le Trichloréthylène, plus communément appelé « Tri », est un liquide incolore, mobile, à odeur et saveur très voisines de celles du chloroforme.

Il possède les constantes physiques suivantes :

Densité à 15°	1,47
Point d'ébullition	87-88° sous 760 mm. de Hg
Tension de vapeur à 20°..	56,5
Chaleur spécifique	0,228
Chaleur de vaporisation...	56
Point de congélation	— 73°
Indice de réfraction	1,477 à 19°8 pour la lumière jaune du sodium.

Il est très soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone, le benzène, mais peu soluble dans l'eau : à 25° 100 cm³ d'eau dissolvent 0 g. 16 de Trichloréthylène. Le Trichloréthylène dissout lui-même un peu d'eau : 0 g. 025 par 100 grammes de Trichloréthylène à 18° C.

Il donne des mélanges azéotropiques à points d'ébullition bien définis avec l'alcool méthylique (alcool méthylique, 70 %; Trichloréthylène, 30 %; point d'ébullition, 60°2), l'alcool éthylique, l'alcool propylique et l'eau [13].

Le Trichloréthylène est un excellent dissolvant des corps gras, du caoutchouc, des résines, des gommes, du phosphore, des essences végétales. Il dissout également certains alcaloïdes : codéine (12 % à 20°), nicotine (1,5 %), pipérine (9,8 %), et d'autres substances organiques, dont le camphre (137 % à 20°) et la roténone (19 %).

Totalement ininflammable, le Trichloréthylène possède la propriété, lorsqu'on ajoute ses vapeurs à des mélanges gazeux explosifs, d'empêcher ou d'abaisser leur limite d'inflammabilité : tel est le cas des mélanges d'acétylène, de méthane et d'air [10].

Le Trichloréthylène bout sans décomposition : il ne commence à se décomposer qu'à environ 125°. Le produit pur est stable, mais en présence d'impuretés, de l'oxygène et de l'humidité de l'air et sous l'action de la lumière, il a

tendance à se décomposer partiellement en donnant du Phosgène, de l'acide chlorhydrique. On évite ces inconvénients par une rectification soignée du produit et l'addition d'anti-oxygènes, ce qui permet à l'industrie de fournir actuellement un Trichloréthylène offrant le maximum de stabilité.

Le Trichloréthylène neutre n'attaque pratiquement pas les métaux usuels : fer, cuivre, zinc, plomb, même en présence d'humidité et à température assez élevée. Des expériences ont montré que l'ébullition du Trichloréthylène pendant 100 heures dans un récipient en acier ne produisait aucune acidité, et l'ébullition, pendant 72 heures dans un récipient en fonte seulement, une acidité correspondant à 0,006 N [14].

Le Trichloréthylène distille sans décomposition et ses vapeurs sont entraînables par la vapeur d'eau.

Il est très stable en présence des acides, des alcalis dilués et de la chaux [15]. Il n'en est pas de même lorsqu'on le chauffe avec une lessive alcaline concentrée : c'est ainsi qu'avec l'hydroxyde de potassium en solution alcoolique, une molécule d'acide chlorhydrique est libérée, et il y a formation d'éther dichlorovinylique :

$$CHCl = C \begin{matrix} Cl \\ \diagup \\ \diagdown \\ O.C^2H^5 \end{matrix} \qquad [16]$$

Les vapeurs de Trichloréthylène traversant un tube de quartz ou de porcelaine porté au rouge sont décomposées et donnent en présence de vapeur d'eau trois molécules d'acide chlorhydrique et du gaz carbonique.

Enfin, en présence de Pyridine, de lessive d'hydroxyde de sodium et à chaud, le Trichloréthylène donne la réaction de Fujiwara, caractérisée par l'apparition d'une coloration rose passant dans la Pyridine.

Usages. — Le Trichloréthylène est certainement, à l'heure actuelle, le plus utilisé de tous les solvants chlorés dérivés de l'acétylène, grâce à son notable pouvoir dissolvant, son

ininflammabilité, ses constantes chimiques faibles, sa stabilité. Dans nombre d'usages, il concurrence le sulfure de carbone, les essences de pétrole, la benzine, le Tétrachlorure de carbone.

On utilise ses propriétés dissolvantes :

1° *Dans l'extraction des huiles et graisses animales et végétales.* — Suif d'os, huiles de poissons, huiles d'arachides, de coton, de pépins de raisin, de ricin, huiles de tourteaux et de grignons d'olives, etc.

Pour l'huile de ricin en particulier, le traitement par le Trichloréthylène est très avantageux, car il la dissout rapidement, à l'encontre des hydrocarbures. De plus, l'huile de ricin laissée en contact avec les coques s'acidifie très vite, ce qui enlève à l'huile une partie de sa valeur. Le Trichloréthylène, même froid, arrête la fermentation acide et permet d'extraire une huile de très bonne qualité [13]. Avec ce solvant, le rendement est voisin de 100 %.

Un des grands avantages du Trichloréthylène est de permettre l'extraction de l'huile des substances fortement hydratées, alors que les dissolvants utilisés jusqu'ici n'agissaient que sur des substances sèches. Cette curieuse propriété trouve surtout son application dans le traitement des tourteaux. O. Michaelis [17] a comparé les rendements de l'extraction des « sanzas » ou tourteaux d'olives par le sulfure de carbone et le Trichloréthylène. Ces « sanzas » ont une teneur en humidité variant de 15 à 40 %. Pour pratiquer l'épuisement au sulfure de carbone, elle doit être ramenée à 5 %; avec le Trichloréthylène, une teneur en eau de 20 % ne gêne pas l'opération. De plus, l'huile extraite au sulfure de carbone titre 20 % d'acidité, alors que celle extraite par le Trichloréthylène titre seulement 14 %.

2° *Dans l'extraction de certains principes végétaux.* — On peut citer dans cette rubrique : la caféine (cafés décaféinés), la nicotine et l'essence de pyrèthre. Pour cette dernière, vu le pouvoir dissolvant du Trichloréthylène, il est

possible de travailler au-dessous de 40°, ce qui évite toute décomposition des oléo-résines actives.

3° *Dans le nettoyage à sec des vêtements.* — Le Trichloréthylène tend à concurrencer sérieusement la benzine et les liquides spéciaux dans cette branche industrielle. Il permet, en effet, un nettoyage rapide et excellent, et n'attaque pas les couleurs. De plus, son ininflammabilité supprime les causes d'incendie, si fréquentes dans la profession : d'après les statistiques faites en Europe Occidentale, il brûle, en moyenne, un atelier de dégraissage tous les 15 jours.

Enfin, les appareils de nettoyage par le Trichloréthylène ont un gros avantage hygiénique : les opérations de lavage et d'essorage sont faites dans le même appareil, qui est *entièrement clos*, ce qui empêche les vapeurs du solvant de se répandre dans l'atmosphère. Il est loin d'en être de même lorsqu'on utilise les hydrocarbures, qui nécessitent deux appareils différents : un pour le lavage, l'autre pour l'essorage.

Il nous a été donné de pouvoir constater personnellement cette différence lors d'une visite à une Exposition d'appareils de nettoyage à sec qui s'est tenue à Bordeaux au mois de février 1936; l'odeur du Trichloréthylène n'était même pas perceptible au voisinage des appareils qui utilisaient ce dissolvant; il était loin d'en être ainsi pour les appareils à benzine.

4° *Dans le nettoyage et la régénération des chiffons gras industriels.*

5° *Dans le dégraissage des cuirs et peaux*, où le Trichloréthylène ne brûle pas la peau et lui laisse toute sa souplesse.

6° *Dans le dégraissage des pièces métalliques industrielles.*

7° *Dans la fabrication des produits de détachage* pour les usages domestiques, où son ininflammabilité est fort importante.

8° *Dans la préparation des colles à base de caoutchouc.* — La dissolution du caoutchouc dans le Trichloréthylène est plus facile que dans les hydrocarbures, plus régulière, plus rapide.

9° *Dans le déparaffinage des huiles minérales.*

10° *Dans la fabrication des encres d'imprimerie*, où, comme diluant, il remplace avantageusement le Toluène et autres carbures.

11° *Dans l'industrie savonnière.* — L'addition de Trichloréthylène aux savons augmente avantageusement leur pouvoir détersif et les rend aptes à dissoudre les peintures, les cambouis, etc.

La préparation de ces savons est basée sur l'addition de 15 à 20 % de Trichloréthylène et des mêmes quantités de sulforicinate de sodium aux savons ordinaires [13].

En dehors de son emploi comme solvant, le Trichloréthylène est utilisé également sur une large échelle comme *agent de synthèse*. MM. Simon et Chavanne découvrirent, en effet, en 1917, au cours de recherches pour la Défense nationale, que, par action de l'acide sulfurique sur le Trichloréthylène, vers 160°-190°, on obtenait de l'acide monochloracétique [1] [2]. Actuellement, ce procédé supplante l'ancien mode de préparation de cet acide, qui consistait à chlorurer directement l'acide acétique.

L'acide monochloracétique est très utilisé dans l'industrie des colorants artificiels : en effet, par combinaison avec l'aniline, il donne le phénylglycocolle, point de départ de la synthèse de l'indigotine par le procédé Meister-Lucius et Brüning [15].

De plus, par cyanuration du même acide, on obtient l'acide cyanochloracétique qui, par saponification, conduit à l'acide malonique COOH — CH^2 — COOH, utilisé dans la préparation des dérivés barbituriques [2].

Enfin, notons que le Trichloréthylène est utilisé en thérapeutique, en inhalation de XX à XXX gouttes sur une compresse, contre les névralgies faciales du domaine du trijumeau et les douleurs inflammatoires de la région oculaire [18] [19].

*
* *

Perchloréthylène, ou Tétrachloréthylène ($CCl^2 = CCl^2$).

Préparation. — On le prépare en traitant le Pentachloréthane par un lait de chaux :

$$CHCl^2 — CCl^3 \rightarrow HCl + CCl^2 = CCl^2.$$

Propriétés. — C'est un liquide incolore, à odeur éthérée, soluble dans l'alcool, l'éther, mais très peu soluble dans l'eau : à 25°, une partie est soluble dans 5.300 parties d'eau. Ses principales constantes physiques sont les suivantes :

Densité à 15°	1,624
Point d'ébullition	119° 2 sous 760 mm. de Hg
Tension de vapeur	17 mm. de Hg
Chaleur spécifique	0,216
Chaleur de vaporisation ...	51° 6
Point de congélation	— 20°

Comme ses congénères, il dissout les corps gras et est ininflammable.

Ses vapeurs sont entraînables par la vapeur d'eau et décomposables au rouge en acide chlorhydrique et gaz carbonique. En solution aqueuse, il donne la réaction de Fujiwara.

Usages. — Il est susceptible de remplacer la benzine comme produit à dégraisser. Il peut aussi être utilisé pour l'extraction des huiles et des graisses.

Enfin, le Perchloréthylène a été préconisé en médecine vétérinaire comme anthelminthique dans la lutte contre les ankylostomes, douves, ascaris, par C. Hall et J.-E. Schillinger [20], et surtout par A.-S. Schlingman [8] [21]. Ce der-

chez le chien, le Perchloréthylène était plus actif que le nier a montré qu'à la dose de 0 g. 2 à 0 g. 3 par kilo d'animal Tétrachlorure de carbone contre l'ankylostome. Les Bovidés supportent des doses de 38 cm^3, le mouton de 5 cm^3, soit en poids 62 grammes et 8 grammes; le porc tolère 0 cm^3 19, soit 0 g. 30 par kilo.

Chez l'homme, l'emploi en a été également préconisé dans l'ankylostomiase, par Chapiro et Stoll, qui conseillent une dose initiale de 1 cm^3 à répéter 2 jours après. Mais Mohanna a pu donner sans accident, à des sujets robustes, une dose de *12 grammes* (*3 + 4 + 5*) en 3 jours, et de *9 grammes* à des sujets de petite taille ou de faible poids [21].

DEUXIÈME PARTIE

LE DOSAGE DU TRICHLORÉTHYLÈNE ET DU TÉTRACHLORÉTHANE EN TOXICOLOGIE

Nous avons étudié en premier lieu le dosage du Trichloréthylène.

Nous avons essayé :

1° l'action des lessives alcalines;

2° le dosage colorimétrique utilisant la réaction de Fujiwara;

3° le dosage à l'état de chlorure d'argent après décomposition par la chaleur.

Cette dernière méthode nous ayant donné les meilleurs résultats, nous l'avons appliquée au Tétrachloréthane.

Tous les résultats contenus dans cette partie de notre travail ont été obtenus par nous. Chaque résultat représente la moyenne de deux opérations.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DES HYDROXYDES ALCALINS EN SOLUTION SUR LE TRICHLORETHYLENE

D'après A. Wurtz [16], le Trichloréthylène chauffé avec une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium perd un atome de chlore et donne naissance à un ester dichlorovinylique, suivant la réaction :

$$CHCl = C\begin{matrix}Cl\\Cl\end{matrix} + C^2H^5 - OK = ClK + CHCl = C\begin{matrix}Cl\\O.\,C^2H^5\end{matrix}$$

Nous avons fait une étude expérimentale de cette réaction, afin de rechercher si la dislocation complète de la molécule de Trichloréthylène, avec mise en liberté des trois atomes de chlore, ne serait pas possible, la libération intégrale du chlore permettant alors d'établir une méthode sensible de dosage calquée sur celle mise au point par M. Nicloux pour le chloroforme.

Nous avons opéré sur des solutions alcooliques titrées de Trichloréthylène sur lesquelles nous avons étudié l'action :

1° de la solution alcoolique d'hydroxyde de potassium à 10 %;

2° de la lessive d'hydroxyde de sodium.

I. — *Action de la solution alcoolique d'hydroxyde de potassium.*

Nous avons utilisé la technique mise au point par M. Nicloux [22] pour le dosage de petites quantités de chloroforme, mais au lieu de doser le chlorure formé par la méthode

de Mohr, nous l'avons dosé par la méthode de Charpentier-Volhard [23] [24], dans laquelle le terme de la réaction est plus net à saisir, surtout avec des solutions titrées faibles.

Voici le mode opératoire que nous avons suivi :

Dans un ballon de 150 cm³ fermé par un bouchon de liège, muni d'un réfrigérant à reflux à quatre boules, on introduit un volume déterminé d'une solution alcoolique titrée de Trichloréthylène, quantité suffisante d'alcool à 90-95° pour amener le volume à 60 cm³, et 10 cm³ de solution alcoolique d'hydroxyde de potassium à 10 % exempte de chlorures. On porte à ébullition douce, que l'on maintient pendant une heure. Ce temps écoulé, on refroidit le ballon, on transvase son contenu dans un matras jaugé et on y joint les eaux de lavage du ballon (15 cm³ d'eau distillée employés en deux fois). En présence de phtaléine du phénol comme indicateur, on acidifie franchement par de l'acide nitrique pur dilué au demi, et on agite. On ajoute alors un excès de liqueur titrée de nitrate d'argent, on agite et on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée. Après repos de 10 minutes, on filtre, on prélève une partie aliquote du filtrat (la plus grande possible), on ajoute 5 cm³ de solution saturée à froid d'alun de fer, quantité suffisante d'acide azotique pour faire disparaître la teinte propre au sel de fer, et goutte à goutte une solution de sulfocyanate de potassium de titre correspondant à celle de nitrate d'argent employée, jusqu'à apparition d'une teinte rose faible mais persistante.

Du volume de solution de sulfocyanate utilisé, on déduit facilement celui du nitrate d'argent insolubilisé, et par suite la quantité de chlore.

Avant chaque série d'opérations, nous avons fait un essai à blanc afin d'établir, s'il y avait lieu, un coefficient de correction.

Nous avons fait trois séries d'expériences :

Première série. — Nous avons utilisé une solution alcoolique de Trichloréthylène à 1 %, dont 1 cm³ correspondait

à 10 milligrammes et des solutions de nitrate d'argent et de sulfocyanate de potassium vingtinormales.

1 cm³ de solution de NO^3Ag = 1 mg. 775 de chlore.

Voici les résultats obtenus :

Poids de Tri	Cl théorique	Cl trouvé	Cl trouvé
mg.	mg.	mg.	%
100	81	26,98	33,3
75	60	20,05	33,4
50	40,5	13,40	33,08
25	20,2	6,65	32,8
10	8,1	2,66	32,8
5	4,05	1,33	32,8

Deuxième série. — Nous avons utilisé une solution alcoolique de Trichloréthylène à 1 ‰ dont 1 cm³ correspond à 1 mg. et des solutions titrées N/40.

1 cm³ de NO^3Ag = 0 mg. 8875 de chlore.

Poids de Tri	Cl théorique	Cl trouvé	Cl trouvé
mg.	mg.	mg.	%
4	3,25	1,06	32,7
3	2,43	0,75	31
2	1,62	0,57	35,6
1	0,81	0,26	32,7

Troisième série. — En opérant toujours sur la même quantité de Trichloréthylène, soit 50 milligrammes (contenant 40 mg. 5 de chlore), nous avons fait varier le temps de chauffe :

Durée de l'ébullition	Cl trouvé
	mg.
30 min.	25,8
45 min.	31,1
1 h.	33,2
2 h.	33,4
2 h. 30	33,2

De ces expériences, il résulte que l'action, à l'ébullition, de la solution alcoolique d'hydroxyde de potassium sur le Trichloréthylène aboutit bien à la mise en liberté d'un seul atome de chlore (33,3 % du chlore total). Cette décompo-

sition partielle est atteinte après 1 heure environ d'ébullition. Un plus long temps de chauffe n'amène aucun changement.

*
* *

Dans les mêmes conditions que précédemment, c'est-à-dire en milieu alcoolique alcalin, nous avons étudié successivement l'action du permanganate de potassium et de la poudre de zinc, afin de vérifier si la présence de ces agents chimiques n'était pas susceptible d'entraîner une dislocation complète de la molécule de Trichloréthylène.

1° Action du permanganate de potassium. — Nous avons utilisé une solution aqueuse saturée de ce sel dont nous ajoutions 5 cm^3 au mélange habituel. Le tout était porté à l'ébullition douce pendant 1 heure au réfrigérant à reflux. Après refroidissement, le manganèse était précipité à l'état de O^2Mn hydraté par l'eau oxygénée, le liquide incolore transvasé dans un matras de 100 cm^3 et le volume amené jusqu'au trait de jauge avec l'eau de lavage du ballon d'attaque.

Après filtration, le chlore était dosé, suivant la technique habituelle, dans une partie aliquote du filtrat.

Avant cette série d'essais, nous avions effectué un essai à blanc dans des conditions identiques afin d'éviter la cause d'erreur due à la présence de chlorure dans les réactifs.

En opérant dans les conditions que nous venons d'exposer sur 25 et 50 milligrammes de Trichloréthylène, nous avons obtenu 32,9 et 33,5 % du chlore théorique total.

2° Action de la poudre de zinc. — 1 gramme de poudre était ajouté à la solution alcoolique alcaline de Trichloréthylène et le mélange maintenu à ébullition douce au réfrigérant à reflux durant 1 heure.

Après refroidissement, le volume du liquide était porté à 100 cm^3 par addition d'eau distillée. Après filtration préa-

lable, le chlore était dosé dans une partie aliquote du filtrat par la méthode habituelle.

Comme précédemment, nous avons effectué un essai à blanc dans les mêmes conditions expérimentales.

Avec des prises d'essai de 20 et 40 milligrammes de Trichloréthylène, nous avons obtenu 31,6 et 32,8 % du chlore théorique.

Donc, en milieu alcoolique alcalin et à chaud, l'addition d'un oxydant, le permanganate de potassium, ou d'un agent hydrogénant, la poudre de zinc, ne paraît pas entraîner une décomposition plus complète du Trichloréthylène que celle obtenue simplement avec une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium.

II. — *Action de la lessive d'hydroxyde de sodium.*

Nous avons utilisé le même mode opératoire que précédemment, mais nous avons remplacé les 10 cm^3 de solution alcoolique d'hydroxyde de potassium par 5 cm^3 de lessive d'hydroxyde de sodium pure, exempte de chlorures, et l'alcool par de l'eau distillée.

Avant chaque série d'opérations, nous avons effectué un essai à blanc afin d'éviter les causes d'erreurs pouvant provenir des impuretés des réactifs.

Nous avons effectué deux séries d'expériences :

Première série. — Chaque essai a porté sur 100 milligrammes de Trichloréthylène (solution alcoolique à 10 %) contenant 81 milligrammes de chlore. Nous avons fait varier le temps de chauffe :

Durée de l'ébullition	Cl trouvé	Cl trouvé
	mg.	%
1 h.	13,5	16,7
1 h. 30	19,7	24,4
2 h.	23,9	29,6
2 h. 30	21,6	26,7

Deuxième série. — Chaque essai a porté sur 50 milligrammes de Trichloréthylène (solution alcolique à 5 %) contenant 40 mg. 5 de chlore. Nous avons encore fait varier le temps de chauffe.

Durée de l'ébullition	Cl trouvé	Cl trouvé
	mg.	%
1 h. 30	7,98	19,7
2 h.	8,07	19,9
2 h. 30	10,10	24,7

La décomposition du Trichloréthylène en milieu aqueux par la lessive d'hydroxyde de sodium est irrégulière et incomplète. Elle est beaucoup plus lente qu'en milieu alcoolique.

En résumé, traité en milieu alcoolique et à chaud par une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium, le Trichloréthylène perd bien un atome de chlore. Cette décomposition partielle est régulière et atteinte après 1 heure de chauffage à l'ébullition. Un plus long temps de chauffe, l'addition de permanganate de potassium ou de poudre de zinc, ne changent en rien la limite de la réaction.

En milieu aqueux, la décomposition est beaucoup plus lente et irrégulière.

Cette décomposition limitée du Trichloréthylène, diminuant la sensibilité qu'on pourrait atteindre si tout le chlore était ionisé, nous a fait abandonner cette méthode pour un dosage de faibles doses de Trichloréthylène en toxicologie.

CHAPITRE II

DOSAGE COLORIMETRIQUE DU TRICHLORETHYLENE UTILISANT LA RÈACTION DE FUJIWARA

Nous avons signalé dans la première partie de notre travail que les solvants chlorés acétyléniques, et en particulier le Trichloréthylène, donnaient la réaction de Fujiwara ou test à la Pyridine.

Voici en quoi consiste cette réaction :

Fujiwara remarqua qu'une solution de sucre de raisin conservée à l'aide de chloroforme se colorait en rouge lorsqu'on lui ajoutait de la pyridine et de la lessive d'hydroxyde de potassium. Il reconnut ce fait comme étant dû à la présence de chloroforme et l'appliqua à la diagnose de ce composé.

Il opérait de la façon suivante : il portait à l'ébullition le mélange de 3 cm^3 de solution à 10 % d'hydroxyde de sodium et d'environ 2 cm^3 de pyridine, puis ajoutait 1 cm^3 de solution dans laquelle il voulait rechercher le chloroforme. En présence de ce dernier, la couche de pyridine surnageante, du fait de sa moindre densité, et elle seulement, prenait une teinte variant du rouge au rose violacé suivant la richesse en chloroforme de la solution. Nous n'avons trouvé aucun renseignement permettant d'expliquer le développement de cette coloration.

Fujiwara établit que cette réaction n'était pas spécifique du chloroforme. Dans les mêmes conditions, il obtint une coloration identique avec le bromoforme, l'iodoforme, le

chloral, l'acide trichloracétique, la solution aqueuse d'iode. Néanmoins, vu sa haute sensibilité (1/100.000), il l'appliqua au dosage de petites quantités de chloroforme.

I. — *Application à la diagnose du Trichloréthylène.*

A. Bruning et M. Schnetka [25] reconnurent que certains composés chlorés, et notamment le Trichloréthylène, réagissaient positivement vis-à-vis de la réaction de Fujiwara. Ils reprirent alors les travaux de cet auteur et cherchèrent à établir les meilleures conditions de la réaction en vue de son application à la recherche et au dosage de petites quantités de Trichloréthylène.

Ils arrivèrent aux conclusions suivantes :

1° La coloration rose violacée se développe avec le maximum d'intensité lorsque la température du liquide mis en œuvre est comprise entre 60 et 70°. Des températures plus élevées diminuent son intensité et sa durée; c'est ainsi qu'à 100° la décoloration est rapide.

2° La concentration de la lessive d'hydroxyde de sodium utilisée doit être de 50 %; des concentrations inférieures ou supérieures sont défavorables.

3° Les tubes à réaction doivent être placés dans un bain-marie porté à 70°, et on doit leur imprimer de fortes secousses afin de bien mélanger les liquides — de densités différentes — et permettre à la Pyridine, qui a tendance à surnager, de dissoudre au maximum la matière colorante formée.

Tenant alors compte de ces observations, ils établirent le mode opératoire suivant :

Mode opératoire. — A 2 cm³ de solution de Trichloréthylène à essayer, placés dans un tube à essais, ajouter 1 cm³ de Pyridine et bien mélanger. Puis, à l'aide d'une pipette effilée, verser au fond du tube 2 cm³ de lessive d'hydroxyde

de sodium à 50 %. Porter le tube dans un bain-marie chauffé à 70° et l'y agiter fortement pendant une minute. Retirer le tube au bout de ce temps, le laisser refroidir pendant quelques instants et examiner alors. La présence de Trichloréthylène se manifeste par la coloration rose violacée plus ou moins intense que prend la Pyridine surnageante. Cette coloration n'est pas stable et perd de son intensité dans un laps de temps assez court.

C'est ce mode opératoire que nous avons adopté pour nos recherches personnelles, mais nous avons remarqué que la température du bain-marie pouvait sans inconvénient être portée à 80-85° au lieu de 70°. Bien au contraire, nous croyons qu'il est préférable d'utiliser une telle température, qui permet à coup sûr d'amener le liquide de réaction à 60-70°, la coloration atteignant son maximum d'intensité entre ces limites. Or, nous avons vérifié qu'avec un bain-marie à 70°, on n'arrivait pas toujours à obtenir de pareilles conditions.

Spécificité de la réaction. — La réaction de Fujiwara n'est pas spécifique du Trichloréthylène, comme nous avons déjà eu l'occasion de le voir.

Bruning et Schnetka ont recherché les corps auxquels elle pouvait s'appliquer. Le tableau suivant résume leurs recherches :

Réaction de Fujiwara

Positive avec	*Négative* avec
Chloroforme, bromoforme, iodoforme.	Chlorure d'éthylène,
Solutions aqueuses d'iode, de brome,	Chlorure de vinyle,
Chloral; acide trichloracétique,	Hexachloréthane,
Di, Tri, Perchloréthylène,	O. chlorotoluol,
Tétra, Pentachloréthane,	P. chloraniline.
Tétrachlorure de carbone,	
Chlorure de méthylène,	
2-4 Dinitro-chlorobenzol.	

Personnellement, nous avons étudié la sensibilité de la réaction vis-à-vis des solvants chlorés acétyléniques en solutions aqueuses. Voici les résultats auxquels nous sommes arrivé :

Dichloréthylène :	Prise d'essai, 2 mg.	Coloration faible.
Perchloréthylène :	Prise d'essai, 0 mg. 4	Pas de coloration.
Tétrachloréthane :	Prise d'essai, 0 mg. 1	Coloration nette.
Pentachloréthane :	Prise d'essai, 1 mg.	Pas de coloration.

En résumé, on voit que la réaction de Fujiwara s'applique à un certain nombre de corps, qui tous renferment un groupement halogéné; mais pas plus qu'elle n'est spécifique pour l'un d'entre eux, elle n'est spécifique du groupement CX^3 (X étant un halogène), comme le pensait Ross.

Sensibilité de la réaction. — En opérant sur des solutions aqueuses de Trichloréthylène, Bruning et Schnetka obtinrent une coloration nettement décelable avec une prise d'essai (1 cm^3) correspondant à 1 millième de milligramme de produit. Cette même sensibilité avait été atteinte par Fujiwara pour le chloroformé.

A notre tour, nous avons étudié la sensibilité de la réaction vis-à-vis du Trichloréthylène. Nous avons suivi la technique décrite précédemment et utilisé pour nos essais des réactifs dont nous avons, au préalable, vérifié la pureté. Nous avons employé des solutions aqueuses titrées fraîches de Trichloréthylène dont chaque centimètre cube correspondait à 0 mg. 1 et 0 mg. 05 de produit; les poids de Trichloréthylène à solubiliser étaient pesés à la balance de précision.

Afin d'éliminer les causes d'erreur, chaque essai était répété plusieurs fois, et ce avec deux solutions différentes, mais de même titre. Dans ces conditions, nous avons obtenu une coloration rose violacé limite avec 2 cm^3 de solution renfermant 0 mg. 015 de Trichloréthylène, soit 0 mg. 0075 par centimètre cube. La sensibilité atteinte par nous est donc de : $\frac{1}{66.666}$.

En aucun cas, nous n'avons réussi à atteindre la sensibilité de un dix millionième obtenue par Bruning et Schnetka.

II. — *Application au dosage de petites quantités de Trichloréthylène.*

La condition essentielle pour pratiquer ce dosage est que le corps soit en solution aqueuse.

Cette condition étant réalisée, pour établir le titre d'une solution de Trichloréthylène quelconque, on peut comparer la coloration obtenue en pratiquant la réaction de Fujiwara sur cette solution, avec les colorations obtenues dans les mêmes conditions, à partir de solutions titrées de produit, fraîchement préparées. Ce procédé, très réalisable lorsqu'on a à effectuer seulement quelques déterminations, devient peu pratique lorsque leur nombre augmente. D'autre part, il est impossible d'établir une gamme-étalon colorée stable à partir de solutions titrées de Trichloréthylène, car la matière colorante dissoute dans la Pyridine disparaît assez rapidement. Pour chaque dosage, on doit donc refaire une gamme d'étalons, ce qui n'est pas fait pour simplifier la technique.

Aussi avons-nous cherché à réaliser une gamme colorée empirique stable dont chaque élément corresponde à la coloration donnée par un poids déterminé de Trichloréthylène.

Etablissement d'une gamme-étalon. — Bruning et Schnetka utilisèrent pour leurs dosages une gamme colorée empirique constituée par des solutions aqueuses de fuchsine, analogue à celle que Cole utilisa pour le dosage du chloroforme.

Abandonnant la fuchsine, dont les solutions aqueuses ne possèdent pas une coloration stable, nous avons cherché quels autres corps (d'usage courant) permettraient d'obtenir des étalons colorés de bonne conservation.

Après divers tâtonnements, nous avons obtenu un résul-

tat satisfaisant par le mélange des deux solutions suivantes :

Solution A :

Chlorure de cobalt pur à 5 %.

Solution B :

Sulfate de cuivre pur Poulenc	3 g. 50
Acide sulfurique	0 cm³ 50
Eau distillée ..... q. s. p.	100 cm³

Cette dernière solution est la solution A de Fehling (formule de Denigès) pour la recherche du glucose.

En effet, en mélangeant :

Solution A, 3 cm³ 5,
Solution B, 1 cm³ 5,

on obtient un liquide rose violacé, qui, examiné au bloc comparateur, a une teinte identique à celle que donne la réaction de Fujiwara pratiquée sur 2 cm³ de solution aqueuse de Trichloréthylène à 100 milligrammes par litre.

Ayant obtenu ce résultat, et en vue de l'établissement d'une gamme colorée, nous avons préparé en double des solutions de Trichloréthylène contenant de 10 à 100 milligrammes de produit par litre; sur chacune d'elles, nous avons pratiqué la réaction de Fujiwara, et, par dilution de la solution cobalto-cuprique, nous avons essayé de réaliser une coloration exactement correspondante à celle obtenue, les tubes à réaction étant examinés au bloc comparateur.

Nous n'avons adopté chaque étalon coloré qu'après plusieurs essais de comparaison avec les doubles solutions titrées de Tri. Nous avons ainsi pu constituer un gamme colorée empirique permettant de doser des quantités de Trichloréthylène comprises entre 10 et 100 mg. par litre, la prise d'essai pour exécuter la réaction de Fujiwara étant de 2 cm³.

Pour reproduire cette gamme, opérer de la façon suivante : choisir dix tubes à essais bien propres, de dimensions courantes, et surtout de même calibre. A l'aide d'une pipette graduée, mesurer dans chacun d'eux les volumes de solution cobalto-cuprique et d'eau distillée indiqués dans le tableau ci-dessous. Agiter pour bien mélanger les liquides et sceller les tubes à la lampe. Cette gamme est d'une très bonne conservation.

Le tableau suivant donne les volumes de solution colorée à utiliser pour la confection de la gamme et la correspondance entre chaque tube et les quantités de Trichloréthylène par litre et dans la prise d'essai de solution à doser :

Tube n°	Volume de solution cobalto-cupr.	Volume d'eau distillée	Concentration en Tri par litre	Tri dans la prise d'essai (2 cm³)
	cm³	cm³	mg.	mg.
1	5	0	100	0,20
2	4,5	0,5	90	0,18
3	4	1	80	0,16
4	3,5	1,5	70	0,14
5	3	2	60	0,12
6	2,5	2,5	50	0,10
7	2	3	40	0,08
8	1,5	3,5	30	0,06
9	1	4	20	0,04
10	0,5	4,5	10	0,02

Au-dessous de 10 milligrammes par litre, les colorations sont faibles et difficiles à comparer, aussi avons-nous pris ce chiffre comme limite inférieure de notre gamme.

Technique du dosage. — Prélever 2 cm³ de solution aqueuse de Trichloréthylène et les verser dans un tube à essais de même calibre que ceux de la gamme colorée. Pratiquer la réaction de Fujiwara suivant le mode opératoire précédemment décrit. Une fois le tube sorti du bain-marie, l'agiter pendant trente secondes environ, afin de permettre à la Pyridine de s'emparer de toute la matière colorante, puis le laisser refroidir à l'abri d'une lumière trop vive. Au bout de 5 minutes environ, lorsque le tube est refroidi, chercher

au bloc comparateur le tube de la gamme dont la coloration correspond à celle de l'essai. Si la coloration est comprise entre celle des deux tubes étalons, prendre la moyenne des valeurs correspondantes à ces tubes.

Au moment d'effectuer le dosage, après ces quelques minutes de repos, la Pyridine se trouble en général, ce qui gêne pour la comparaison avec les étalons. Pour remédier à cet inconvénient, il suffit d'agiter le tube pendant quelques secondes, puis de le laisser reposer; la Pyridine surnage alors, parfaitement limpide, et se prête à la lecture colorimétrique.

Agents défavorisants. — D'après Bruning et Schnetka, les peptones et les extraits de viande, même en solution à 1 %, diminuent l'intensité de la réaction. Le chlorure de sodium, à une plus forte concentration, empêche la coloration.

La présence de corps volatils, tels que l'alcool éthylique ou méthylique, susceptibles de se mélanger à la Pyridine, s'ils ne gênent pas la réaction, faussent le dosage du fait que, par leur présence, ils augmentent le volume du liquide coloré et diminuent, par conséquent, son intensité.

Enfin, nous avons remarqué que l'action des rayons solaires ou d'une luminosité trop grande était susceptible d'amener une décoloration rapide du liquide pyridinique.

III. — *Modes d'isolement du Trichloréthylène.*

Nous venons de voir que le dosage de Trichloréthylène par la réaction colorée de Fujiwara n'était possible que lorsqu'il se trouvait en solution aqueuse. Pour qu'il soit applicable en toxicologie, il faut donc pouvoir isoler le Trichloréthylène de sa gangue organique et l'amener en solution dans l'eau. Bruning et Schnetka réalisèrent ces deux conditions en utilisant la propriété de ce composé d'être entraînable par la vapeur d'eau. Ils appliquèrent ce principe à la recherche du Trichloréthylène dans les organes de rats intoxiqués

expérimentalement. Ils opéraient de la façon suivante : les organes étaient détachés, traités par une solution d'acide tartrique, et l'ensemble était soumis à la distillation. Pour chaque organe, ils recueillaient 100 cm³ de distillat dans lequel le Trichloréthylène était dosé colorimétriquement. Mais ils remarquèrent que les « quantités de produit trouvées ne représentent pas la totalité, des recherches ultérieures ayant montré qu'après avoir recueilli 100 cm³ de distillat il reste encore du Trichloréthylène dans les organes ».

Cette observation nous a amené à rechercher les conditions dans lesquelles le Trichloréthylène était entraînable par la vapeur d'eau.

Utilisant des solutions aqueuses titrées de Trichloréthylène (le titre était vérifié à la gamme), nous avons essayé successivement :

1° la distillation à l'appareil de Schloesing et Aubin;
2° l'entraînement à la vapeur d'eau, comme il est appliqué dans la détermination de l'acidité volatile des vins;
3° enfin la distillation simple.

Dans les distillats obtenus, nous avons dosé le Trichloréthylène en effectuant la réaction de Fujiwara sur une prise d'essai de 2 cm³ et en comparant la coloration obtenue avec notre gamme étalon.

1° Distillation a l'appareil de Schloesing et Aubin. — L'appareil utilisé est celui qui sert à la distillation de l'ammoniaque. Les bouchons sont en liège, le Trichloréthylène exerçant une action dissolvante sur le caoutchouc.

Dans le ballon de l'appareil, nous avons versé successivement la solution titrée du produit mesurée à l'aide d'une pipette graduée, 1 cm³ de solution d'acide tartrique à 10 % (pour nous placer dans les conditions de recherche et de dosage dans les organes) et quantité suffisante d'eau distillée pour arriver à un volume total de 50, 60 ou 75 cm³.

Le distillat est recueilli dans une éprouvette graduée dans laquelle on a versé au préalable quelques centimètres cubes d'eau distillée.

La partie effilée de l'ampoule terminale de l'appareil vient plonger dans cette eau afin d'éviter au début de la distillation une évaporation possible du Trichloréthylène.

Nous avons d'abord recherché quelle fraction du produit passait dans les premières parties du distillat :

Trichloréthylène mis en jeu : 1 mg., soit 10 cm³ de solution à 1 °/₀₀₀ :

Volume initial	Volume du distillat	Tri retrouvé
cm³	cm³	mg.
75	5 (1re fraction)	0,15
	5 (2e fraction)	Traces indosables
50	9	0,50

Nous avons effectué une deuxième série d'opérations dans laquelle nous avons recueilli les distillats correspondant aux deux tiers du volume initial.

Tri mis en jeu	Volume initial	Volume du distillat	Tri retrouvé
mg.	cm³	cm³	mg.
5	60	40	2,30
3	60	40	1,38
2	60	40	0,94
1	60	40	0,44

Les quantités de Trichloréthylène retrouvées par ce procédé sont inférieures à 50 %. Sans doute le déflegmateur de l'appareil joue-t-il un rôle défavorable. D'autre part, on ne peut guère recueillir plus des deux tiers du volume initial sans s'exposer, dans la pratique et pour des petites quantités de produits, à tomber au-dessous de la limite inférieure de la gamme.

Ce procédé nous paraît donc à rejeter pour l'extraction du Trichloréthylène.

2° Entraînement a la vapeur d'eau. — Nous avons utilisé un appareil identique à celui utilisé pour le dosage de l'aci-

dité volatile dans les vins [26]. Les bouchons étaient en liège. A l'extrémité du réfrigérant était adapté un tube effilé dont la pointe venait plonger dans quelques centimètres cubes d'eau placés au fond de l'éprouvette destinée à recevoir le distillat.

Nous avons fait deux séries d'expériences :

Première série. — Dans le ballon central, nous avons, pour chaque expérience, versé 20 cm³ de solution aqueuse de Trichloréthylène à 1 °/₀₀₀, correspondant à 2 milligrammes de produit, et quelques gouttes de solution d'acide tartrique pour acidifier. Nous avons recueilli des quantités croissantes de distillat afin de déterminer les conditions d'entraînement du produit.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Volume du distillat	Tri retrouvé	Tri retrouvé
cm³	mg.	%
12	0,30	15
24	0,81	40,5
33	0,36	18
40	0,43	21,5
79	1,24	62
87	Coloration trop faible pour effectuer un dosage.	»

Deuxième série. — Nous avons opéré sur des quantités différentes de Trichloréthylène (solution à 1 ‰), mais chaque fois le volume était ramené à 20 cm³ par addition d'eau distillée.

Nous inspirant des résultats précédents, nous avons recueilli des volumes de distillats assez importants.

Voici nos résultats :

Tri théorique	Volume du distillat	Tri retrouvé	Tri retrouvé
mg.	cm³	mg.	%
5	96	4,04	80,8
3	57	1,84	61,3
2	46	0,76	38
2	71	1,52	76

Ces résultats sont peu satisfaisants : le Trichloréthylène est entraîné lentement par la vapeur d'eau et, pour en retrouver la majeure partie, on est obligé de recueillir des distillats relativement considérables par rapport aux quantités de produit mises en jeu. Ce procédé, comme le précédent, nous paraît donc à rejeter.

3° Distillation simple. — Nous avons utilisé un appareil à distillation ordinaire à réfrigérant à quatre boules, et pris les précautions habituelles : emploi de bouchons en liège, extrémité du réfrigérant venant plonger dans de l'eau placée dans l'éprouvette devant recueillir le distillat.

Nous avons pratiqué deux séries d'expériences :

Première série. — Nous avons recherché dans quelle fraction du distillat passait le Trichloréthylène.

Nos essais ont chaque fois porté sur 20 cm³ de solution à 1 °/₀₀₀, correspondant à 2 milligrammes de produit. Le volume était porté à 50 cm³ par addition d'eau distillée, et le liquide acidifié par quelques gouttes de solution d'acide tartrique.

Nos résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Volume du distillat	Tri retrouvé	Tri retrouvé	Erreur
cm³	mg.	%	%
8	0,38	19,5	— 80,5
12,5	0,46	23,2	— 76,8
16	0,95	47,5	— 52,5
22	1,50	75	— 25
27	1,80	90	— 10
33	1,98	99	— 1

Ces résultats sont les plus satisfaisants de ceux obtenus jusqu'ici, puisque nous retrouvons 99 % du Trichloréthylène théorique dans un volume de distillat égal aux deux tiers du volume mis en œuvre.

Deuxième série. — Nous avons opéré sur des solutions de Trichloréthylène de titre différent. Nous avons fait varier les quantités de Trichloréthylène et le volume initial et

recueilli des distillats au moins égaux aux deux tiers de ce dernier.

Les résultats obtenus sont contenus dans le tableau suivant :

Tri théorique	Volume initial	Volume du distillat	Tri retrouvé	Tri retrouvé	Erreur
mg.	cm³	cm³	mg.	%	%
10	150	100	10	100	0
5	150	100	5,20	104	+ 4
5	150	100	4,72	95,4	— 4,6
5	120	83	5	100	0
4	150	100	3,86	96,5	— 3,5
3,5	100	68	3,50	100	0
3	120	80	3	100	0
2,5	100	68,5	2,57	102	+ 2
2	60	41	2	100	0
2	100	75	2	100	0
1	60	41	0,96	96	— 4
1	60	40	0,96	96	— 4
1	60	43	0,92	92	— 8
0,5	30	20	0,46	92	— 8
0,5	60	40	0,48	96	— 4
0,2	10	7	0,20	100	0

De ces expériences, il résulte que l'on retrouve la totalité du Trichloréthylène mis en jeu si l'on recueille un distillat dont le volume est égal aux deux tiers du volume initial.

En résumé, le meilleur procédé d'isolement du Trichloréthylène est la distillation simple : la totalité du produit se trouve, si l'on recueille un distillat égal, aux deux tiers du volume initial.

Application au dosage du Trichloréthylène dans le sang *in vitro*.

En possession d'une méthode d'entraînement du Trichloréthylène, nous l'avons appliquée au dosage de ce composé dans le sang. Pour ces expériences de contrôle, nous avons employé du sang de mouton frais fluoré.

Mode opératoire. — Dans le ballon de 300 cm³ de l'appareil distillatoire déjà utilisé, nous avons versé successive-

ment 10 cm³ de sang, des volumes différents de solutions trique au dixième et quantité suffisante d'eau pour amener titrées de Trichloréthylène, 5 cm³ de solution d'acide tar- le volume à 60 cm³. Nous avons ajouté quelques grains de pierre ponce et chauffé légèrement, surtout au début de l'opération, à cause de la mousse abondante qui se forme.

Nous avons recueilli 40 cm³ de distillat dans une éprouvette au fond de laquelle se trouvaient quelques centimètres cubes d'eau. L'extrémité du réfrigérant venait plonger dans cette eau.

Avant d'entreprendre des dosages, nous nous sommes assuré, par des essais « à blanc » que le sang ne contenait aucun produit volatil susceptible de perturber le dosage par la réaction de Fujiwara.

Voici nos résultats :

Poids de Tri mis	Poids de Tri trouvé	Poids de Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg.	%	%
0,50	0,21	42	— 58
1	0,47	47	— 53
2	0,92	46	— 54
3	1,12	37	— 63
4	1,80	45	— 55
5	2,15	43	— 57

Nous avons pratiqué une autre série d'expériences en remplaçant la solution tartrique par 25 cm³ de solution saturée à chaud d'acide picrique.

Voici les nouveaux résultats obtenus :

Poids de Tri mis	Poids de Tri trouvé	Poids de Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg.	%	%
1	0,42	42	— 58
1,50	0,54	36	— 64
2	1	50	— 50
3	1,40	46	— 54
4	2,25	56	— 44
5	2,58	51	— 49

Ces deux séries de résultats ne concordent pas avec ceux obtenus avec des solutions aqueuses de Trichloréthylène,

puisque, au lieu de retrouver dans un distillat correspondant aux deux tiers du volume initial la totalité du produit, nous en avons retrouvé au maximum 56 %. Ayant vérifié l'étanchéité de l'appareil et le titre des solutions de Trichloréthylène utilisées, à l'aide de notre gamme, nous ne pouvons que constater le fait, sans pouvoir lui donner une explication.

En présence de tels résultats, nous n'avons pas poursuivi les expériences en vue du dosage expérimental du Trichloréthylène dans les organes par cette technique.

En résumé, la réaction colorée de Fujiwara, réaction non spécifique, permet l'identification du Trichloréthylène lorsque ce composé est en solution aqueuse pure. Par ce procédé, nous avons pu déceler 0 mg. 015 de produit dans une prise d'essai de 2 cm^3. Cette réaction peut être aussi utilisée en toxicologie en vue du dosage colorimétrique de ce composé, par comparaison de la teinte obtenue avec celles d'une gamme étalon empirique ou non. Il est nécessaire, tout d'abord, d'amener le Trichloréthylène à l'état de solution aqueuse : le procédé qui convient le mieux est la distillation simple.

Au cours de la vérification expérimentale de la méthode, en utilisant des solutions aqueuses nous avons retrouvé la totalité du produit mis en jeu dans les distillats dont le volume représentait les deux tiers du volume initial. En opérant de la même façon, mais en présence de matières organiques (sang), les pertes étaient d'environ 50 %.

Devant ces résultats décevants, nous avons abandonné cette méthode de dosage pour nos recherches ultérieures.

CHAPITRE III

DOSAGE DU TRICHLORETHYLENE A L'ETAT DE CHLORURE D'ARGENT APRES DECOMPOSITION PAR LA CHALEUR

Lallemand, Perrin et Duroy [27] indiquèrent, en 1860, un procédé de dosage de petites quantités de chloroforme consistant à entraîner à travers un tube de porcelaine chauffé au rouge les vapeurs de ce corps et à doser l'acide chlorhydrique ainsi formé. Dans ces conditions, le chloroforme est, en effet; complètement et qualitativement décomposé, et tout le chlore de la molécule donne, en présence de vapeur d'eau, de l'acide chlorhydrique.

Ce procédé de dosage est applicable aux dérivés chlorés de l'acétylène et a été préconisé pour leur recherche et leur dosage [5] [15].

Nous avons entrepris des recherches systématiques en vue de l'appliquer au dosage du Trichloréthylène en toxicologie.

Description de l'appareil. — Nous nous sommes inspiré pour son montage des travaux de Kohn-Abrest [28] [29] [30], qui, tout en conservant le principe de la méthode, en a modernisé la réalisation par l'emploi d'un dispositif de chauffage électrique simple et robuste et d'un tube en quartz au lieu d'un tube en porcelaine.

Notre dispositif comprend donc :

1° Un flacon laveur de Durand A, contenant une solution de nitrate d'argent à 5 % fortement nitrique à travers laquelle l'air aspiré barbote et abandonne, le cas échéant, l'acide chlorhydrique qu'il pourrait contenir.

2° Un ballon B à long col, d'une capacité de 300 cm³. Il est fermé par un bouchon en liège traversé par deux tubes en verre, dont l'un, le tube d'amenée de l'air, arrive à environ un centimètre du fond du ballon, et l'autre, ayant sa section au ras du bouchon, sert au départ des vapeurs.

Le ballon B est destiné à recevoir les matières dans lesquelles on veut rechercher le Trichloréthylène. Il est placé dans un bain-marie à eau chauffé par un bec Bunsen.

3° Un barboteur plat de Cloez-Kohn-Abrest, C, d'une capacité de 20 cm³. Ce barboteur contient de la solution nitrique de nitrate d'argent, destinée à arrêter les hydracides halogénés, l'hydrogène sulfuré, l'acide cyanhydrique, contenus éventuellement dans le produit analysé.

Comme le Trichloréthylène n'est pas très volatil, le barboteur est maintenu à une température de 70-80° à l'aide d'un bain-marie.

4° Un tube à combustion en quartz, D, d'une longueur de 25 centimètres et d'un diamètre intérieur de 7 millimètres.

5° Un four électrique à résistance E, construit par la maison Lhomme et Argy. L'élément essentiel en est un tube en quartz entouré d'éléments chauffants soigneusement calorifugés vers l'extérieur. L'ensemble est enfermé dans un corps en fonte muni d'orifices d'aération et monté sur un tourillon, ce qui permet de lui donner, au moyen d'un levier, toutes les inclinaisons désirables. Le corps de l'appareil est porté par un support à tige verticale sur laquelle il peut se déplacer.

Le four se branche directement sur une prise de courant de 110 volts et permet de porter, en 15 à 20 minutes, à une température de 850-900° le tube à combustion D sur une longueur de 10 centimètres.

6° Un barboteur F à corps cylindrique amovible, contenant de la solution de nitrate d'argent titrée.

L'acide chlorhydrique formé lors de la combustion du dérivé halogéné est arrêté par la solution argentique, et il

se forme un précipité de chlorure d'argent plus ou moins abondant.

Le corps du barboteur doit avoir une dizaine de centimètres de hauteur pour que le barbotage soit suffisant.

A la suite de ce barboteur, vient un barboteur de garde F^1 contenant lui aussi de la solution de nitrate d'argent titrée.

7° Un système aspirateur G, constitué par deux flacons à robinet de 5 litres de capacité. Les flacons étant remplis d'eau, si l'on fait écouler cette eau, il y a aspiration, et un courant d'air traverse l'appareil.

Afin d'avoir une aspiration continue, le tube faisant suite au barboteur F^1 est relié à la branche principale d'un Y, et

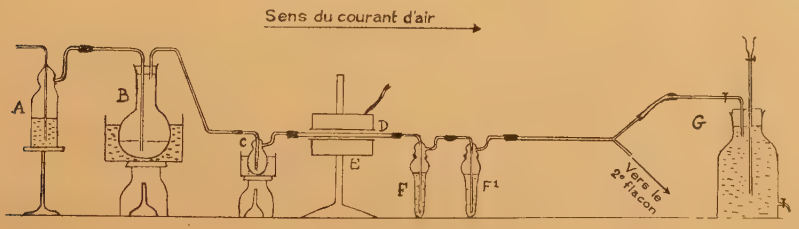


Schéma de l'appareil.

chacune des autres branches est reliée à son tour à l'un des flacons à l'aide d'un ajutage à robinet.

Pour créer l'aspiration d'air, on ouvre les deux robinets d'un flacon, et à l'aide du robinet inférieur on règle l'écoulement de l'eau de façon à limiter la vitesse du courant d'air qui traverse l'appareil. Dès qu'un flacon est vide, on ferme les robinets, on ouvre ceux de l'autre flacon, et l'aspiration se poursuit sans interruption.

Enfin, tous les tubes de l'appareil sont placés bout à bout; leurs sections sont accolées et maintenues ainsi par du bon caoutchouc.

De cette façon, les vapeurs du composé halogéné ne sont à aucun moment en contact avec le caoutchouc.

Le schéma ci-dessus donne une idée de l'ensemble du dispositif.

Fonctionnement de l'appareil. — On introduit dans le ballon B la matière à analyser, préalablement acidifiée par une solution d'acide tartrique, et quantité suffisante d'eau distillée pour avoir un volume d'au moins 60 cm^3. Les organes ou fragments d'organes doivent être, au préalable, réduits en pulpe très fine au sein même de la solution acide. Si besoin est, on ajoute de l'eau, de façon à avoir une bouillie très fluide. Cette opération faite, on porte le four au rouge et on met le ballon B en circuit. On crée alors l'aspiration, que l'on règle de façon qu'un volume de 7 à 8 litres d'air traverse l'appareil par heure.

On porte alors le bain-marie du ballon B à l'ébullition, et celui du barboteur C à une température d'environ 80°.

La présence de Trichloréthylène est révélée par un trouble ou un précipité se produisant au sein de la solution de nitrate d'argent titrée contenue dans le barboteur F.

On continue à faire passer le courant d'air jusqu'à ce qu'on n'observe plus d'augmentation notable. A ce moment-là, on augmente le débit jusqu'à environ 10 litres-heure pendant 5 à 10 minutes, de façon à entraîner, s'il y a lieu, les dernières traces du solvant.

La durée de l'opération varie évidemment avec la quantité de matière mise en jeu, mais elle est de 1 heure au minimum.

Si au bout de ce temps la solution argentique ne s'est pas troublée, on peut considérer que l'expérience est négative.

Il est bon, avant de placer le ballon B en circuit, d'effectuer un essai à blanc d'une demi-heure afin de vérifier la bonne marche de l'appareil et de constater que le nitrate d'argent du barboteur F ne se trouble pas.

Dosage du Trichloréthylène. — La décomposition du Trichloréthylène conduit à la formation de trois molécules d'acide chlorhydrique qui, en réagissant sur la solution de nitrate d'argent, donnent naissance à trois molécules de chlorure d'argent. La méthode classique de dosage consiste à recueillir sur un filtre le précipité de sel d'argent obtenu

et de le peser après lavage et dessiccation. Du poids ainsi obtenu, on déduit celui du Trichloréthylène, une molécule de chlorure d'argent correspondant à : $\frac{131 \text{ g. } 5}{3}$ soit 43 g. 833 de Trichloréthylène.

Cette méthode, comme toutes les méthodes pondérales, a l'inconvénient d'être longue, et difficilement réalisable lorsqu'il s'agit de recueillir et de peser de très petites quantités de chlorure d'argent (inférieures à un demi-milligramme par exemple).

Aussi avons-nous cherché à la remplacer par une méthode volumétrique, de sensibilité éprouvée, grâce à laquelle on déterminerait non plus le poids de chlorure d'argent formé, mais la quantité de nitrate d'argent ayant servi à sa formation. En opérant sur une solution argentique titrée, de volume connu, cette détermination devient aisée, et le dosage du Trichloréthylène se ramène alors à un dosage de nitrate d'argent.

Pour ce faire, nous avons adopté la méthode cyano-argentimétrique de Denigès [31], qui offre toutes garanties de précision et de sensibilité; le dosage proprement dit du Trichloréthylène s'effectue de la façon suivante :

Le contenu du barboteur F (mélange de solution argentique et de chlorure d'argent précipité) est transvasé dans un matras jaugé de 100 cm^3; avec les eaux de lavage, on complète jusqu'au trait de jauge. On agite et on filtre. On prélève une partie aliquote du filtrat (50 cm^3 par exemple), que l'on additionne de 10 cm^3 d'ammoniaque. On ajoute alors un volume de solution de cyanure de potassium de titre équivalent à celui de la solution argentique : ce volume est égal au volume théorique de liqueur de nitrate d'argent contenu dans la prise d'essai. On ajoute à nouveau 1 cm^3 de solution d'iodure de potassium à 10 %, et, à l'aide d'une burette graduée en vingtièmes de centicube, on verse de la solution de nitrate d'argent titrée jusqu'à opalescence faible mais persistante.

Le volume ainsi trouvé correspond à celui de solution titrée d'argent utilisé pour la formation du chlorure d'argent. On ramène ce volume à la totalité du liquide en expérience, et on calcule la quantité de Trichloréthylène en sachant que 1 cm³ de solution de NO^3Ag N/10, correspond à 4 mg. 3833 de ce composé. A l'aide de ce chiffre, on calcule aisément la correspondance en Trichloréthylène des autres solutions argentiques titrées.

Il est bon, avant chaque dosage ou série de dosages, de faire une opération à blanc en employant les mêmes volumes des diverses solutions, afin d'établir, s'il y a lieu, un coefficient de correction.

Il arrive parfois que le précipité de chlorure d'argent soit colloïdal et passe à travers le filtre. Nous avons remarqué qu'en laissant la solution au repos pendant 7 à 8 heures (à l'abri de la lumière pour éviter une réduction) et en filtrant ensuite, on obtenait un filtrat parfaitement limpide.

On peut vérifier que le précipité recueilli sur le filtre est bien du chlorure d'argent par ses caractères analytiques : solubilité dans l'ammoniaque, le cyanure de potassium, le thiosulfate de sodium, insolubilité dans l'eau régale, l'acide nitrique, et caractérisation de l'ion chlore.

Vérification expérimentale de la méthode.

A. — Dosage du Trichloréthylène en solution aqueuse.

Nous avons utilisé des solutions aqueuses titrées de Trichloréthylène et nous avons opéré d'après la méthode que nous venons d'exposer. A plusieurs reprises, nous avons fait fonctionner l'appareil à blanc, et jamais nous n'avons obtenu de trouble dans la solution argentique.

Des volumes différents de solution de Trichloréthylène étaient mesurés dans le ballon B : on acidifiait par l'acide tartrique et on complétait le volume total à 60 cm³ environ avec de l'eau distillée.

Nous avons fait trois séries d'expériences, dont voici les résultats :

Première série. — Nous avons utilisé une solution aqueuse de Trichloréthylène à 0 g. 10 ‰ et des solutions titrées centinormales.

1 cm³ de NO^3Ag N/100 = 0 mg. 43833 de Tri et 0 mg. 355 de Cl.

Tri mis en œuvre	Chlore correspond.	Chlore trouvé	Tri retrouvé	Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg	mg.	mg.	%	%
2	1,62	1,59	1,95	97,6	— 2,4
1	0,81	0,798	0,985	98,5	— 1,5
0,75	0,607	0,603	0,745	99,3	— 0,7
0,50	0,405	0,390	0,481	96,4	— 3,6
0,25	0,202	0,195	0,241	96,4	— 3,6
0,10	0,081	0,088	0,109	109	+ 9

Deuxième série. — Faite avec une solution aqueuse de Trichloréthylène à 0 g. 50 ‰ et des liqueurs titrées vingtinormales.

1 cm³ de NO^3Ag N/20 = 2 mg. 19165 de Tri et 1 mg. 775 de Cl.

Tri mis en œuvre	Chlore correspond.	Chlore trouvé	Tri retrouvé	Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg.	mg.	mg.	%	%
5	4,05	4,08	5,10	102	+ 2
4,5	3,64	3,60	4,39	97,5	— 2,5
3	2,43	2,39	2,95	98,6	— 1,4
2,5	2,02	1,95	2,41	96,4	— 3,6
1	0,81	0,79	0,986	98,6	— 1,4
0,75	0,60	0,62	0,767	100,9	+ 0,9

Troisième série. — Faite avec une solution aqueuse de Trichloréthylène à 1 ‰ et des liqueurs titrées vingtinormales.

Tri mis en œuvre	Chlore correspond.	Chlore trouvé	Tri retrouvé	Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg.	mg.	mg.	%	%
10	8,10	7,98	9,86	98,6	— 1,4
8	6,48	6,47	7,99	99,9	— 0,1
6	4,86	4,88	6,02	100,4	+ 0,4
5	4,05	3,99	4,93	98,6	— 1,4
4	3,24	3,19	3,94	98,6	— 1,4

Ces résultats sont, dans l'ensemble, satisfaisants; l'erreur absolue en plus ou en moins variant de 9 à 3,6 %. Nous avons donc poursuivi l'application de la méthode au dosage du Trichloréthylène en présence de matières organiques pour nous placer dans les conditions d'une recherche toxicologique.

B. — Dosage du Trichloréthylène dans le sang *in vitro*.

Nous avons pratiqué deux séries de recherches : l'une en présence de sang frais, l'autre de sang putréfié, afin de nous placer dans les conditions les plus défavorables d'une expertise toxicologique.

Première série. — Nous avons utilisé du sang de mouton frais fluoré.

Dans le ballon B de l'appareil, nous avons mis 20 cm³ de sang, des volumes variables de solution titrée de Trichloréthylène, quantité suffisante de solution tartrique pour être en milieu acide franc et de l'eau distillée pour parfaire un volume d'environ 60 cm³. Pour éviter la production de mousse durant l'opération, nous avons ajouté 2 cm³ d'huile de vaseline.

Chaque expérience était conduite de la façon habituelle. Au préalable, et au cours de notre expérimentation, nous avons fait plusieurs essais « à blanc » pour nous assurer que le sang ne contenait aucun produit volatil susceptible de perturber le dosage.

Les résultats que nous avons obtenus sont contenus dans le tableau suivant :

Poids de Tri		Tri retrouvé	Erreur
mis	trouvé		
mg.	mg.	%	%
5	4,93	98,6	— 1,4
4	3,94	98,6	— 1,4
3	2,84	94,9	— 5,1
2	1,92	96,1	— 3,9
1	0,986	98,6	— 1,4
0,80	0,767	102	+ 2

Deuxième série. — Nous avons opéré dans les mêmes conditions, mais sur 10 cm³ de sang de mouton putréfié.

Là encore, nous nous sommes assuré qu'aucun produit volatil, et notamment l'hydrogène sulfuré, ne pouvait troubler le dosage.

Voici nos résultats :

Poids de Tri mis	Poids de Tri trouvé	Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg.	%	%
4	3,90	97,5	— 2,5
2	1,906	95,3	— 4,7
1	0,964	96,4	— 3,6
0,75	0,745	99,3	— 0,7
0,50	0,482	96,4	— 3,6
0,25	0,241	96,4	— 3,6
0,10	0,0876	87,6	— 12,4

Malgré un pourcentage faible (87,6), l'ensemble de ces résultats peut être considéré comme satisfaisant.

C. — Dosage du Trichloréthylène dans les organes.

Expérimentalement, nous avons utilisé de la viande de cheval ayant subi un début de putréfaction. Chacun de nos essais a porté sur 20 grammes de viande qui étaient préalablement réduits en pulpe très fine à l'aide de ciseaux, au sein même d'une solution aqueuse d'acide tartrique. La bouillie très fluide obtenue, du volume de 75 cm³ environ, était introduite dans le ballon de l'appareil avec des quantités différentes de Trichloréthylène pour chaque opération.

Comme pour le sang, nous nous sommes assuré, par des essais « à blanc », qu'aucune substance volatile n'était susceptible de fausser le dosage.

Voici les résultats obtenus :

Poids de Tri mis	Poids de Tri trouvé	Tri retrouvé	Erreur
mg.	mg.	%	%
7	7,01	100,1	+ 0,1
5,50	5,47	99,6	— 0,4
3,50	3,39	97,1	— 2,9
1,50	1,42	94,9	— 5,1
0,50	0,504	100,8	+ 0,8
0,25	0,241	96,4	— 3,6

En résumé, des trois méthodes de dosage du Trichloréthylène que nous avons expérimentées, celle qui consiste à doser ce composé à l'état de chlorure d'argent après décomposition au rouge, d'après la technique que nous avons indiquée, nous a donné des résultats suffisants, aussi bien en opérant en solutions pures qu'en présence de produits organiques (sang, muscle). Les chiffres obtenus dans nos expériences de contrôle accusent, dans l'ensemble, une erreur en plus ou en moins de 9 à 3,6 %; dans un seul cas, cette erreur a été de 12,4 %.

C'est donc cette méthode que nous avons adoptée et utilisée pour nos recherches ultérieures sur l'animal.

De plus, nous avons étudié l'application de cette même méthode au dosage du Tétrachloréthane.

CHAPITRE IV

APPLICATION DE LA METHODE PRECEDENTE AU DOSAGE DU TETRACHLORETHANE

Nous avons utilisé le même dispositif et la même technique que pour le dosage du Trichloréthylène.

Pour les calculs, il faut considérer qu'une molécule du composé renferme quatre atomes de chlore qui sont libérés lors de la combustion et donnent naissance à quatre molécules d'acide chlorhydrique.

Une molécule de nitrate d'argent correspond donc à un quart de molécule de Tétrachloréthane, soit :

$$\frac{168}{4} \text{ g.} \quad \text{ou} \quad 42 \text{ g.}$$

D'où 1 cm^3 de solution décinormale de nitrate d'argent équivaudra à 4 mg. 2 de Tétrachloréthane.

Vérification expérimentale.

A. — **Dosage du Tétrachloréthane en solution aqueuse.**

Nous avons utilisé des solutions aqueuses titrées de ce solvant. Voici les résultats de deux séries d'opérations :

Première série. — Faite avec une solution de Tétrachloréthane à 1 ‰ et des solutions titrées vingtinormales : 1 cm³ de NO^3Ag N/20 = 2 mg. 1 de Tétrachloréthane.

Tétra mis en œuvre	Chlore théorique	Chlore trouvé	Tétra retrouvé	Tétra retrouvé	Erreur
mg.	mg.	mg.	mg.	%	%
10	8,45	8,43	9,97	99,7	— 0,3
8	6,76	6,74	7,98	99,7	— 0,3
7,50	6,33	6,29	7,45	99,4	— 0,6
6	5,07	4,97	5,88	98	— 2
5	4,22	4,26	5,04	100,8	+ 0,8
4,50	3,80	3,81	4,51	100,3	+ 0,3
2	1,69	1,68	1,99	99,7	— 0,3
1,50	1,26	1,24	1,47	98	— 2

Deuxième série. — Faite avec une solution de Tétrachloréthane à 0 g. 10 ‰ et des solutions titrées centinormales.

1 cm³ de solution de NO^3Ag N/100 = 0 mg. 42 de Tétrachloréthane.

Tétra mis en œuvre	Chlore théorique	Chlore trouvé	Tétra retrouvé	Tétra retrouvé	Erreur
mg.	mg.	mg.	mg.	%	%
5	4,22	4,22	4,99	99,8	— 0,2
3,50	2,95	2,94	3,48	99,6	— 0,4
3	2,53	2,53	3	100	0
2,50	2,11	2,13	2,52	100,8	+ 0,8
1	0,84	0,85	1	100,8	+ 0,8
0,50	0,42	0,42	0,504	100,8	+ 0,8
0,20	0,16	0,15	0,18	94,5	— 5,5
0,10	0,08	0,08	0,105	105	+ 5

Comme l'on voit, ces résultats sont aussi suffisants que ceux obtenus pour le Trichloréthylène.

B. — **Dosage du Tétrachloréthane dans le sang *in vitro*.**

Nous avons opéré dans les mêmes conditions que pour le Trichloréthylène sur des prises de 20 cm³ de sang de mouton putréfié. Nous avons répété les essais « à blanc » afin de vérifier qu'aucun produit volatil du sang ne troublait le dosage.

Voici nos résultats :

Poids de Tétra mis	trouvé	Tétra retrouvé	Erreur
mg.	mg.	%	%
10	9,97	99,7	— 0,3
8,50	8,40	98,8	— 1,2
6	5,98	99,7	— 0,3
4,50	4,51	100,3	+ 0,3
3	2,94	98	— 2
1,50	1,47	98	— 2
0,75	0,756	108,8	+ 0,8
0,25	0,252	100,8	+ 0,8
0,15	0,147	98	— 2

C. — Dosage du tétrachloréthane dans les organes.

Nous avons utilisé expérimentalement de la viande de cheval fraîche, 20 grammes par essai, dans les mêmes conditions que pour le Trichloréthylène.

Des essais effectués « à blanc » n'ont donné aucun résultat positif.

Voici les chiffres trouvés :

Poids de Tétra mis	trouvé	Tétra retrouvé	Erreur
mg.	mg.	%	%
7	7,03	100,5	+ 0,5
6,50	6,51	100,1	+ 0,1
4	3,99	99,7	— 0,3
3,50	3,46	98,8	— 1,2
2	1,99	99,7	— 0,3
0,50	0,48	96,6	— 3,4
0,10	0,105	105	+ 5

En résumé, la méthode de dosage du Trichloréthylène à l'état de chlorure d'argent est également applicable au Tétrachloréthane. Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus sont suffisants, l'erreur en plus ou en moins oscillant entre 5 et 3,4 %.

C'est donc cette méthode que nous avons utilisée pour nos recherches lors de l'expérimentation sur l'animal.

TROISIÈME PARTIE

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES SOLVANTS CHLORÉS ACÉTYLÉNIQUES LA TOXICITÉ DU TRICHLORÉTHYLÈNE ET DU TÉTRACHLORÉTHANE

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS GENERALES SUR L'ACTIVITE PHYSIOLOGIQUE DES SOLVANTS CHLORES

Depuis les travaux de Richardson, on sait que les carbures saturés aliphatiques possèdent, en inhalation, une action hypnotique croissante du méthane au pentane. D'autre part, les carbures éthyléniques et l'acétylène, possédant respectivement une double et une triple liaison dans leur molécule, sont doués de propriétés anesthésiques et ont été préconisés comme anesthésiques généraux [32].

Si l'on introduit du chlore dans la molécule de ces composés, on constate un renforcement de l'action du groupement carbure, et, selon Launoy [33], on « détermine l'apparition de l'action dépressive encéphalo-médullaire, dont le critère le plus caractéristique est ici l'action narcotique aux doses thérapeutiques, l'action toxibulbaire à la dose toxique ».

De plus, si on augmente la substitution d'halogènes dans la molécule, la toxicité paraît augmenter, chaque terme deve-

nant plus toxique que celui qui contient un atome d'halogène de moins que lui.

Enfin, l'arrangement moléculaire des atomes substitués paraît, lui aussi, jouer un rôle, la symétrie semblant contrarier l'action physiologique élective, c'est-à-dire l'action anesthésique.

Si ces considérations d'ordre général nous fournissent des renseignements intéressants sur l'action physiologique des composés étudiés, elles ne suffisent toutefois pas à expliquer intégralement cette action. D'autres facteurs importants entrent aussi en ligne de compte, ce sont les propriétés physiques de chaque composé. Parmi ces propriétés, trois sont essentielles; ce sont :

1° la tension de vapeur;
2° la solubilité dans l'eau;
3° la solubilité dans les matières grasses.

Le rôle que jouent ces trois facteurs dans l'action physiologique des solvants chlorés a été étudié par M. Génevois [33], à qui nous empruntons ce qui suit :

1° Rôle de la tension de vapeur.

Au point de vue physiologique, la tension de vapeur est un facteur de vitesse; mais, dans la pratique, c'est à la fois un facteur d'action et de vitesse. Si l'on considère trois corps de tension de vapeur croissante, mais à la même concentration, on constate que l'activité de ces corps est d'autant plus grande que la tension de vapeur est plus faible. Ce résultat peut paraître paradoxal, mais il est bien entendu que les corps sont à la même concentration; dans de telles conditions, c'est le corps le plus lourd qui s'accumule le plus vite dans l'organisme : il s'agit ici, en quelque sorte, d'un « phénomène de distillation, l'organisme étant le condenseur ».

Pour prendre un exemple concret, considérons les trois dérivés chlorés de l'éthylène, adoptons une concentration

de 40 milligrammes par litre d'air et observons le temps au bout duquel les animaux s'endorment :

Corps	Tension de vapeur à 20°	Temps nécessaire pour la narcose
	en mm. de Hg	en minutes
Dichloréthylène	200	73
Trichloréthylène	56,5	32
Perchloréthylène	17	11

Il résulte de ce tableau que c'est le corps qui paraît le plus narcotique qui a la tension de vapeur la plus faible; c'est, d'autre part, celui qui est le plus riche en chlore.

Dans la pratique, les faits ne se présentent pas exactement de la même façon : on se trouve, en effet, en présence du corps liquide et de l'atmosphère qui surmonte ce corps; or, cette atmosphère est d'autant plus concentrée en solvant volatil que la tension de vapeur de ce dernier est plus grande.

Considérons, par exemple, une atmosphère saturée à 20° des vapeurs des trois solvants déjà cités; la concentration par litre d'air sera pour chacun d'eux :

Dichloréthylène, 874 mg.;
Trichloréthylène, 325 mg.;
Perchloréthylène, 123 mg.

Dans une atmosphère contenant 1/10 de vapeur saturante des trois corps considérés, nous observons la narcose au bout des temps suivants :

Dichloréthylène, 50 minutes;
Trichloréthylène, 45 minutes;
Perchloréthylène, 35 minutes.

Ces temps sont à peu près les mêmes pour le Dichloréthylène et le Trichloréthylène; pour le Perchloréthylène, il est nettement plus faible.

C'est ce dernier fait qui, en réalité, correspond le plus à la pratique et qui fait dire que le Perchloréthylène est plus dangereux que le Dichloréthylène et le Trichloréthylène.

2° Rôle de la solubilité dans l'eau.

Avant d'atteindre les cellules vivantes, la vapeur du solvant doit se dissoudre d'abord dans le sang, qui peut être considéré en première approximation comme une solution aqueuse saline (en réalité, le sérum sanguin contient une petite quantité de stérol, et les hématies une petite quantité de matières grasses dont le rôle dans les phénomènes narcotiques ne doit pas être à négliger).

Si les solvants étaient rigoureusement insolubles dans l'eau, la narcose deviendrait impossible. Mais il n'en est jamais ainsi, et les solvants chlorés sont légèrement solubles dans ce liquide.

Si l'on cherche le rôle joué par la solubilité dans l'action des divers narcotiques, on constate que ce rôle est analogue à la tension de vapeur : il facilite le passage du narcotique à l'entrée et à la sortie. La concentration narcotique paraît varier en raison inverse de la solubilité.

Les exemples suivants illustrent ce fait :

Corps	Coefficient de solubilité	Concentration narcotique
Chlorure de méthyle	14	6,5
Dichloréthylène	130	0,9
Chloroforme	265	0,5

3° Rôle de la solubilité dans les matières grasses.

Cette propriété est le facteur le plus important de la narcose, comme l'ont montré les travaux de Mayer et Overton.

Mayer montra que la concentration narcotique était pratiquement la même si l'on considérait la concentration du narcotique dans les matières grasses des tissus; cette concentration doit être exprimée en molécules par litre. On remarque alors que la narcose apparaît toujours lorsque la concentration du corps narcotique est comprise entre un

vingtième et un dixième de molécule par litre dans la matière grasse. Il découle de ceci que la narcose sera atteinte d'autant plus vite que le corps narcotique est plus soluble dans les corps gras. Dans la pratique, la plupart des narcotiques sont miscibles en proportions quelconques avec les substances huileuses (c'est le cas des solvants chlorés qui nous intéressent).

Mais ce facteur essentiel à considérer pour la compréhension physiologique du phénomène narcotique permet mal de classer les divers corps les uns par rapport aux autres.

Un facteur sur lequel beaucoup d'auteurs ont insisté est le coefficient de partage, c'est-à-dire le rapport :

$$\frac{\text{concentration dans l'huile}}{\text{concentration dans l'eau}} ;$$

lorsque les deux phases sont en contact et lorsqu'il y a équilibre entre elles, ce coefficient croît avec le pouvoir anesthésique.

En d'autres termes, plus le corps tend à s'accumuler dans la phase huileuse, plus il est actif au point de vue narcose. Ce fait est évident si l'on admet le principe de Mayer : narcose à égalité de concentration dans la phase grasse, et si l'on considère la concentration narcotique dans la phase aqueuse (le sang pour un mammifère).

De ces considérations générales, il découle que les solvants chlorés acétyléniques sont donc, en premier lieu, des narcotiques dont la rapidité d'action est sous la dépendance de leur tension de vapeur et de leur solubilité dans l'eau et les lipoïdes.

Envisageons maintenant non plus la narcose, mais la toxicité. On aura à considérer en pratique :

1° La vitesse d'intoxication pour des doses supérieures à la dose narcotique minima;

2° L'écart entre la dose narcotique et la dose toxique.

Nous avons déjà vu que, pour une atmosphère contenant 10 % de vapeur saturante, le Perchloréthylène était sensiblement plus narcotique que le Trichloréthylène et le Dichloréthylène. Ce fait est encore mieux mis en évidence si l'on considère les durées de narcose pour une concentration double de la concentration limite.

Temps nécessaire pour atteindre la narcose à une dose de narcotique égale au double de la dose narcotique limite :

Dichloréthylène, 57 minutes, non toxique;
Trichloréthylène, 37 minutes, non toxique;
Perchloréthylène, 25 minutes, toxique.

Ainsi, le Perchloréthylène peut entraîner des accidents : dès que la dose narcotique limite est dépassée, la narcose apparaît très vite, et si la dose atteint le double de la dose limite, une narcose prolongée peut être mortelle. Avec le Trichloréthylène, il faut deux fois et demie la dose narcotique limite pour voir apparaître des accidents mortels, et cela après une narcose très prolongée; avec le Dichloréthylène, il faut trois fois la dose limite.

Si l'on étudie les carbures saturés chlorés de la série du Tétrachloréthane, on arrive aux mêmes conclusions qu'avec les dérivés éthyléniques chlorés : les termes inférieurs sont dangereux parce que trop volatils, les termes supérieurs le sont parce que pas assez volatils; les doses narcotiques et toxiques tendent alors à se confondre, et la narcose apparaît trop rapidement.

Action anthelminthique.

Ce qui précède concerne l'action des solvants chlorés lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme par la voie respiratoire : la toxicité paraît liée avec la propriété narcotique.

« Par ingestion ou injection, ou par petites doses répétées, ce sont les phénomènes de toxicité cellulaire qui dominent alors (en particulier, l'action hépato-toxique) et qui entraî-

nent la mort. C'est dire que nous pouvons observer une action fortement toxique de ces substances sur les organes inférieurs parasitant l'intestin des vertébrés. » Ainsi s'exprime Launoy [21] dans une étude sur la valeur du chlore comme facteur de l'action anthelminthique dans les hydrocarbures chlorés, étude à laquelle nous empruntons ce qui suit ayant trait aux composés chlorés acétyléniques.

Il est à remarquer d'abord que cette action toxihelminthique semble jouir d'une certaine spécificité et s'exercer en particulier sur certains hémathelminthes (ankylostome, ascaris). Le Perchloréthylène a été employé par Hall et Schillinger, puis par Schlingman, au lieu et place du Tétrachlorure de carbone, chez l'animal, contre les ankylostomes, douves, ascaris (dose : 0 g. 2 à 0 g. 3 par kilo chez le chien). Chez l'homme, Mohanna a utilisé des doses de 12 grammes réparties sur trois jours sans accident.

Expérimentalement, le Perchloréthylène, malgré sa double liaison, s'est montré moins toxique que le Tétrachlorure de carbone, mais moins actif.

De leur côté, Hilz et Scheuble ont étudié le Tétrachloréthane et le Pentachloréthane, et Daubney l'Hexachloréthane. Avec ce dernier, à la dose de 0 cm^3 25 par poids du corps, il a pu faire expulser 99,6 % des ankylostomes d'un mouton.

En 1932, Vellard, H. Wright et Shaffer, après avoir étudié un très grand nombre de dérivés chlorés des hydrocarbures, ont remarqué que la question de la solubilité des corps essayés avait une grande importance au point de vue de leurs propriétés anthelminthiques. L'activité la meilleure paraît être comprise entre :

1/1.250 — 1/5.300 pour les ankylostomes;
1/ 350 — 1/3.500 pour les ascaris.

Il n'y a donc pas d'efficacité générale. Il semble qu'il y ait plutôt une action élective sur un ver particulier.

Les tableaux suivants indiquent les pourcentages d'effica-

cité de certains des composés chlorés que nous étudions, vis-à-vis des vers du chien.

	Vers expulsés %		
	Ascaris	Ankyl.	Tænia
Tétrachloréthane	100	0	0,6
Pentachloréthane	38,8	92,9	93,4
Trichloréthylène ..... à toutes doses.	97	16	13,5

	Vers expulsés %		
	Ascaris	Ankyl.	Tænia
Tétrachloréthane	100	0	0
Pentachloréthane	100	96,2	95,7
Trichloréthylène ..... à dose thérapeutique (0,3 à 0cm3 5).	97	16	21,1

Dans ces tableaux, il y a lieu de noter aussi la spécificité spéciale du Pentachloréthane pour les *Tænia dipylidium* et *Tænia pisiformis*.

Le pouvoir anthelminthique d'un composé étant établi, il est indispensable d'établir le rapport entre la dose toxique pour l'hôte et la dose toxique pour le parasite. Or, au cours des essais effectués, les composés contenus dans le tableau suivant se sont montrés particulièrement toxiques pour l'hôte, le chien en l'occurrence.

Composés	Dose léthale	Période de survie
	en cm3 par kg	en heures
Tétrachloréthane	0,3	12
Pentachloréthane	0,5	6

Ces deux corps (ainsi d'ailleurs que ceux qui figurent dans le tableau original : 1-2-3 Trichloropropane, Trichloréthane, HCl Triméthylène) sont des hydrocarbures saturés possédant au moins deux atomes de Cl répartis sur deux ou plusieurs atomes de carbone et la toxicité paraît être en relation avec cette structure, du moins pour le chien. Donc, l'augmentation des atomes de Cl, et surtout leur distribution sur plusieurs atomes de carbone, augmente la toxicité : à égalité d'atomes de chlore, le composé le plus toxique est

celui dont les atomes de chlore sont répartis sur des atomes de carbone différents. Pour illustrer ce fait, on peut comparer, par exemple : le Tétrachloréthane et le Tétrachlorure de carbone; tous les deux ont quatre atomes de chlore répartis chez le premier sur deux atomes de carbone. Le Tétrachloréthane est plus toxique; en effet, la mort a pu être obtenue avec 0 cm³ 3 de ce produit par kilo, alors qu'on a observé la survie avec 16 cm³ de Tétrachlorure de carbone (Hall et Schillinger).

Toutefois, cette conclusion ne s'applique pas aux dérivés chlorés des hydrocarbures non saturés, le Trichloréthylène et le Tétrachloréthylène par exemple. La double liaison semble diminuer la toxicité de ces composés. On pourrait invoquer la faible solubilité du Tétrachloréthylène (1/5.300) pour expliquer cet abaissement de la toxicité, mais cet argument ne tient pas pour le Trichloréthylène, soluble dans le rapport de 1/550.

Examinons maintenant plus spécialement les variations du pouvoir anthelminthique en fonction de l'augmentation des atomes de chlore, et notons en même temps les solubilités respectives de chaque corps :

	Corps	Pouvoir anthelmintique	Nombre de cm³ d'eau pour dissoudre 1 g. à 23°
A	Trichloréthane	0	270
	Tétrachloréthane	0	350
B	Tétrachloréthane	0	350
	Pentachloréthane	96,2	2.900
C	Pentachloréthane	96,2	2.900
	Hexachloréthane	1,6	20.000
D	Trichloréthylène	16	550
	Tétrachloréthylène	99,6	5.300

Il résulte de ce tableau que :

1° L'augmentation du nombre d'atomes de Cl par addition du Cl sur le même atome de carbone augmente le pouvoir anthelminthique en B et D. L'augmentation du nombre d'atomes de chlore diminue la solubilité dans l'eau.

2° L'augmentation d'un atome de Cl diminue le pouvoir antelminthique en C; la solubilité subit une baisse considérable.

3° L'augmentation du nombre d'atomes de chlore ne change rien en A. Pouvoir anthelminthique et solubilité ne varient pas.

De ces faits, nous pouvons tirer les conclusions suivantes : l'efficacité anthelminthique des dérivés chlorés étudiés varie avec leur solubilité dans l'eau, laquelle varie avec la structure chimique.

Quant à la toxicité pour l'hôte, elle est beaucoup plus grande avec les dérivés saturés (Tétrachloréthane, Pentachloréthane) qu'avec les dérivés possédant une liaison éthylénique (Trichloréthylène, Tétrachloréthylène).

CHAPITRE II

LES TRAVAUX DE K.-B. LEHMANN SUR LA TOXICITE DES CARBURES CHLORES

Dès 1911, et à une époque où les carbures chlorés n'avaient pas l'importance industrielle qu'ils ont actuellement, K.-B. Lehmann [34] entreprit pour la première fois une étude systématique de la toxicité des principaux de ces composés. Ses recherches portèrent sur :

— le Tétrachlorure de carbone et le Chloroforme;
— le Tétrachloréthane et le Pentachloréthane;
— le Dichloréthylène, le Trichloréthylène et le Perchloréthylène.

Il étudia l'action de chacun d'eux, en inhalations, sur des animaux de laboratoire (chats, lapins), et des résultats de ses expériences d'intoxication aiguë ou chronique il tira d'utiles enseignements.

N'ayant trouvé dans aucun ouvrage classique une relation complète des importants travaux de cet auteur (seuls sont rapportés des tableaux de toxicité comparée des différents solvants), nous avons dû remonter au texte original. Nous rapportons donc ici les conclusions que Lehmann tira de l'ensemble de ses expériences; nous nous sommes astreint, pour cette relation, à suivre le texte original d'aussi près que possible, afin de ne pas dénaturer la pensée de l'auteur.

En premier lieu, Lehmann fait observer que ces composés pénétrant dans l'organisme à l'état de vapeurs, on peut les considérer comme des fluides volatils, et que, dès lors, on doit distinguer :

1° La « Toxicité ménagée », déterminée par la rapidité et

la force des symptômes d'intoxication que l'on observe lorsque entre seulement en jeu une concentration en vapeur déterminée, et qu'il n'y a pas dans la pièce d'autre réservoir à substance ouvert. C'est cette « Toxicité ménagée » qui intervient dans la plupart des cas : lorsque, par exemple, on manipule d'une façon prudente dans des salles assez vastes, c'est elle seule qui entre en ligne de compte.

2° La « Toxicité libre », déterminée par la rapidité et la force des symptômes d'intoxication que l'on observe dans de petites pièces lorsque, brusquement, est volatilisée une grande quantité de produit. La « Toxicité libre » se manifeste surtout, accidentellement, dans des appareils fermés et des pièces de dimensions réduites.

Cette distinction étant établie, Lehmann se propose pour but de montrer que si l'on connaît la « toxicité ménagée » on peut en déduire la « Toxicité libre », et que, dans ce cas, la théorie correspond bien avec les données expérimentales.

1. — *Toxicité ménagée.*

Grâce aux nombreuses expériences d'intoxication aiguë pratiquée sur l'animal avec les divers solvants, Lehmann put établir pour chacun d'eux une « courbe de narcose légère ». Toutes ces courbes sont réunies dans la figure ci-contre : en abscisses sont portées les doses de chaque produit en milligrammes et en ordonnées les temps exprimés en heures.

L'examen de ces courbes permet de voir rapidement la toxicité relative théorique des corps en question, mesurée par le temps s'écoulant jusqu'à l'apparition de la narcose légère. Si l'on s'en tient à ce terme, on peut immédiatement en tirer les résultats suivants :

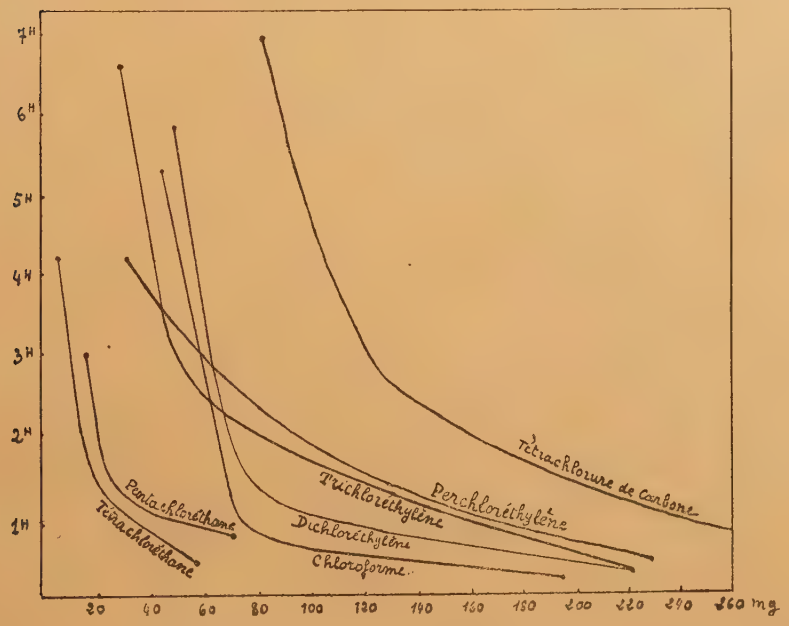
1° En tête des plus inoffensifs vient le Tétrachlorure de carbone;

2° En tête des plus toxiques viennent le Tétrachloréthane et le Pentachloréthane;

3° Le Chloroforme, les Dichloréthylène, Trichloréthylène et Perchloréthylène sont de toxicité intermédiaire. Ils sont plus proches les uns des autres que des termes extrêmes : Tétrachlorure de carbone, Tétrachloréthane, Pentachloréthane;

4° Le Chloroforme est plus toxique que le Dichloréthylène;

5° Le Trichloréthylène et le Perchloréthylène sont très



Courbes corrigées de narcose légère, d'après LEHMANN.

voisins : le tracé de leur courbe de toxicité est plus voisin que celui du Chloroforme et du Dichloréthylène. A faibles doses, ils paraissent plus toxiques, et, à fortes doses, moins toxiques que ces derniers.

Afin de déterminer plus exactement la toxicité relative de ces divers composés entre eux, LEHMANN prit comme termes de comparaison les temps nécessaires pour amener les animaux d'expérience à la station couchée, à la narcose légère et à la narcose profonde.

Prenant le Tétrachlorure de carbone (le moins toxique si

l'on tient compte de l'obtention de la narcose légère) comme unité, Lehmann dressa trois tableaux : de station couchée, de narcose légère, de narcose profonde. Dans chacun d'eux, il inscrivit, et ce pour chacun des corps étudiés, dans une colonne, la dose du produit exprimée en milligrammes par litre d'air nécessaire pour atteindre le stade cherché et, dans une autre colonne, les chiffres représentant le rapport entre les teneurs par litre de Tétrachlorure de carbone et du produit étudié permettant d'arriver au terme voulu. Il appelle ces chiffres « chiffres relatifs »; ils indiquent combien de fois le corps est plus toxique à une concentration donnée que le Tétrachlorure de carbone.

Des « chiffres relatifs » obtenus pour chaque expérience (6 à 7 par tableau) et pour chaque composé, il prit une moyenne qu'il reporta dans le tableau d'ensemble ci-dessous :

Nom du dérivé chloré	Valeur moyenne pour Station couchée	Faible narcose	Narcose profonde	Valeur moyenne générale
Tétrachloréthane	5,2	10,4	11.8	9,1
Pentachloréthane	3,9	6,6	8,1	6,2
Chloroforme	1,8	2,4	2,5	2,2
Tétrachlorure de carbone.	1	1	1	1
Dichloréthylène	0,7	1,9	2,7	1,7
Trichloréthylène	1,2	2	1,9	1,7
Perchloréthylène	1,2	1,8	1,8	1,6

De ce tableau, il résulte :

1° Dans la moyenne de toutes les expériences exécutées sur l'animal (chat), la toxicité aiguë moyenne G des dérivés chlorés étudiés peut s'exprimer ainsi, si l'on prend le Tétrachlorure de carbone comme unité :

Tétrachlorure de carbone	1
Perchloréthylène	1,6
Trichloréthylène	1,7
Dichloréthylène	1,7
Chloroforme	2,2
Pentachloréthane	6,2
Tétrachloréthane	9,1

2° Les dérivés chlorés du méthane sont moins dangereux que ceux de l'éthane. Quant aux dérivés de l'éthylène, ils ont une toxicité intermédiaire.

3° Dans les trois séries étudiées ici (méthane, éthane, éthylène), la toxicité va en décroissant quand augmente la teneur en chlore.

Ainsi :

Tétrachlorure de carbone	1
Chloroforme	2,2
Pentachloréthane	6,2
Tétrachloréthane	9,1
Perchloréthylène	1,6
Trichloréthylène	1,7
Dichloréthylène	1,7

4° Des « chiffres relatifs » moyens contenus dans le tableau précédent, on déduit que la toxicité des divers composés étudiés est, dans l'ensemble, plus voisine lorsqu'on prend comme terme de comparaison l'obtention de la station couchée; elle est notablement différente si l'on prend la narcose légère, et encore un peu plus si l'on considère la narcose profonde. Mais la toxicité relative de ces composés apparaît toujours dans le même ordre.

Pour l'intérêt pratique, il apparaît des plus légitimes de prendre comme chiffre relatif de toxicité la moyenne des trois valeurs donnée plus haut, d'autant plus que ce chiffre correspond, à très peu de choses près, avec celui trouvé pour la narcose légère.

II. — *Toxicité libre.*

La « Toxicité libre » dépend, la « Toxicité ménagée » mise à part, de deux facteurs : la volatilité de la substance et la température. Si la température (T) est constante, et si la valeur de la volatilité relative (V) des divers corps est connue dans ces conditions, la « Toxicité libre » sera donnée par :

$$\text{Toxicité libre} = \text{Toxicité ménagée} \times \text{V}.$$

Lehmann étudia d'abord la volatilité relative. Il fit passer 80 litres d'air en 20 minutes sur des quantités pesées de chaque substance, maintenues à une température comprise entre 26° et 32°. Il renouvela les mêmes expériences dans les mêmes conditions, mais cette fois en faisant passer 160 litres d'air pendant 20 minutes. Il obtint des chiffres concordants. De ces chiffres, il tira les valeurs suivantes, qui représentent la volatilité relative de chaque substance à la température de 25°, le Pentachloréthane, corps le moins volatil, étant pris comme unité :

Pentachloréthane	1
Tétrachloréthane	1,2
Trichloréthylène	15
Tétrachlorure de carbone	30,7
Chloroforme	47
Dichloréthylène	54

Si donc un être vivant respire de l'air dans une pièce où, à une température constante de 25°, se trouvent des quantités importantes et chaudes du corps volatil, cet air passant également sur la substance et son renouvellement étant le même, les teneurs relatives en vapeurs toxiques seront données par le tableau ci-dessus.

La « Toxicité ménagée » relative G ayant déjà été déterminée et la volatilité relative venant de l'être, on peut en tirer les valeurs de la « Toxicité libre » correspondant à une volatilisation libre de la substance à température constante et avec un égal renouvellement d'air.

Substance	Toxicité G	Volatilité relative à 25° = V 25	G × V 25	Toxicité libre relative $\frac{G \times V\ 25}{6,2}$
Pentachloréthane	6,2	1	6,2	1
Tétrachloréthane	9,1	1,2	10,9	1,7
Perchloréthylène	1,6	15	25,5	4,1
Trichloréthylène	1,7	30,7	30,7	4,9
Tétrachlorure de carbone.	1	47	103,4	16,6
Chloroforme	2,2	54	91,8	14,8
Dichloréthylène	1,7			

Jusqu'à quel point ce résultat cadre-t-il avec l'expérience.

Supposons que l'on fasse passer en 20 minutes 80 litres d'air comprimé sur chaque substance volatile maintenue à la température constante de 25°, et que l'on obtienne des poids de substance volatilisée égaux à ceux obtenus précédemment, soit :

Pentachloréthane	3 g. 1
Tétrachloréthane	3 g. 8
Trichloréthylène	46 g. 5
Tétrachlorure de carbone	95 g. 3
Chloroforme	146 g.
Dichloréthylène	170 g.

Supposons, d'autre part, que chaque fois l'air comprimé ait été dilué avec 430 litres d'air de ventilation. Les concentrations de chaque corps exprimées en milligrammes par litre sont :

Pentachloréthane	7 mg.
Tétrachloréthane	8 mg. 6
Trichloréthylène	106 mg.
Tétrachlorure de carbone	227 mg.
Chloroforme	345 mg.
Dichloréthylène	389 mg.

En se reportant à la courbe 1, on peut lire aisément quelle est la toxicité de ces doses, mesurée par l'apparition de la narcose légère. Le tableau suivant exprime ces résultats comparatifs :

Substance	Dose en mg.	Apparition de la narcose légère après ... minutes	Toxicité libre relative observée	Toxicité libre relative calculée $\frac{G \times V}{6,2}$
Pentachloréthane	7	300	1	1
Tétrachloréthane	8,6	200	1,5	1,7
Trichloréthylène	106	100	3	4,1
Tétrachlorure de carbone.	227	70	4,3	4,9
Chloroforme	345	env. 5-8 (?)	37 (?)	16,6
Dichloréthylène	389	env. 10 (?)	30 (?)	14,8

Ce tableau prouve la justesse de la supposition initiale de Lehmann, à savoir que l'on doit trouver dans la valeur $G \times V_{25}$ une unité pour exprimer la toxicité d'une substance volatile à 25°. Il ne faut pas, en effet, trop tenir compte du fait que, pour les corps les plus volatils (chloroforme et dichloréthylène) du tableau, les valeurs trouvées et les valeurs calculées s'écartent considérablement. En effet, les temps d'action de doses de 345 milligrammes de Chloroforme et de 389 milligrammes de Dichloréthylène n'ont pas été trouvés expérimentalement, aussi les valeurs de 5 à 8 minutes et 10 minutes ne sont-elles qu'approximatives, car l'on ne sait pas quel est le rapprochement asymptotique des courbes par rapport à l'axe des abscisses. De plus, la coïncidence du calcul et de l'expérience devient d'autant moins satisfaisante que la durée de l'expérience est plus courte.

Dans ce qui précède, Lehmann n'avait recherché la « Toxicité libre » que dans des cas difficilement réalisés en pratique, cas où la substance volatile conserve sa température pendant sa volatilisation. En effet, pendant son évaporation, le corps se refroidit plus ou moins fortement, et l'on doit tenir compte de ce fait pour des observations plus poussées et plus conformes à la pratique. Aussi, pour parer à cette objection, Lehmann réalisa-t-il plusieurs séries d'expériences destinées à déterminer les quantités de substances volatilisées dans des conditions différentes et à des températures variables.

Il étudia donc successivement la volatilité de chaque substance sur des poids déterminés :

1° Lorsqu'on fait passer un courant d'air (80 litres en 20 minutes);

2° Lorsqu'on place la substance dans des capsules de 9 cm. 5 de diamètre;

3° Lorsque, la substance étant placée dans les mêmes

capsules, on y fait plonger sur 1 centimètre des bandes de flanelle de 22 centimètres de long et 4 centimètres de large disposées verticalement;

4° Lorsque, la substance étant placée dans une capsule, elle-même contenue dans une cage en verre de 300 litres de capacité, l'air est brassé par un ventilateur.

Dans chacun de ces cas, Lehmann établit la volatilité relative par rapport au Pentachloréthane. Le tableau suivant donne une idée de la volatilité relative de chaque substance à température constante et température variable.

Substance	V 1 Volatilité par passage de 80 l. d'air en 20'. T. constante	V 2 Volatilité par passage à travers la substance de 80 l. d'air en 20 m. T. de stabilisation atteinte	V 3 Volatilité à la température de la pièce (15°5). Volatilisation libre à partir des capsules sans ventilation	V 4 Volatilisation avec bandes de flanelle sans ventilation	V 5 Volatilisation en lieu clos avec brassage de l'air sans renouvellement
Pentachloréthane	1	1	1	1	1
Tétrachloréthane	1,2	1,3	1,2	1,2	1,5
Perchloréthylène	—	—	3,8	4,4	5
Trichloréthylène	15	11,5	12,4	7	13,5
Tétrachlorure de carb.	30,7	21	20	12,6	20
Chloroforme	47	23,8	30	17,3	23,5
Dichloréthylène	54	24	37	23,7	26

La comparaison de ces chiffres montre que, comme il fallait s'y attendre, ceux des colonnes 2, 3, 4, 5 sont notablement inférieurs à ceux de la colonne 1. Ceci est surtout net pour la colonne 4. Lehmann considère ces chiffres comme anormaux, car lorsqu'il a utilisé le Tétrachlorure de carbone, le Chloroforme et le Dichloréthylène, les bandes de flanelle se recouvraient de glace et, de ce fait, leur capillarité était profondément troublée. Ce phénomène ne se produisait pas avec le Pentachloréthane, le Tétrachloréthane et le Perchloréthylène. Il en résulte que les valeurs relatives attribuées aux trois premiers corps sont nettement trop faibles.

En présence de ces faits, LEHMANN jugea que, pour établir la volatilité relative en volatilisation libre, il était fondé de prendre la moyenne des chiffres de V2 et V5 : les chiffres de ces deux colonnes correspondent, en effet, presque exactement, et l'on peut les considérer comme exprimant la valeur de la volatilité après refroidissement de la substance à la température de stabilisation, cette donnée dépendant de la température de l'atmosphère et de l'intensité du brassage de l'air.

La volatilité relative étant connue, on peut aisément calculer la « Toxicité libre relative » pour chaque substance.

Substance	Toxicité ménagée	Moyenne de volatilité de V 2 et V 5	Toxicité libre relative $G. \frac{V2 + V5}{2}$	Toxicité libre relative $G. \frac{V2 + V5}{2 \times 6.2}$
Pentachloréthane	6,2	1	6,2	1
Tétrachloréthane	9,1	1,4	12,7	2
Perchloréthylène	1,6	—	8	1,3
Trichloréthylène	1,7	12,5	21,2	3,4
Tétrachlorure de carbone.	1	20,5	20,5	3,3
Chloroforme	2,2	23,6	52	8,3
Dichloréthylène	1,7	25	42,5	6,8

Afin de vérifier si ces valeurs de la « Toxicité libre relative » ainsi calculée correspondaient à la pratique, LEHMANN prit un exemple, comme il l'avait déjà fait après l'établissement de la « Toxicité libre relative » à température constante.

Il supposa qu'en 20 minutes, 80 litres d'air comprimé, à la température de la pièce, aient traversé le récipient contenant la substance volatile, auparavant refroidie jusqu'à température stable, et que, pour diluer cet air comprimé, on ait fait passer, toujours en 20 minutes, 430 litres d'air à travers l'appareil.

Le tableau suivant donne alors la concentration par litre de chaque substance, le temps d'apparition de la narcose

légère calculé d'après la courbe 1 et les « Toxicités libres » relatives observée et calculée.

Substance	Dose en mg.	Apparition de la narcose légère après ..... minutes	Toxicité libre relative observée d'après la colonne 2	Toxicité libre relative calculée $G. \frac{V2+V5}{2 \times 6,2}$
Pentachloréthane	5	env. 377	1	1
Tétrachloréthane	6	255	1,5	2
Perchloréthylène	—	—	—	1,3
Trichloréthylène	54,5	150	2,5	3,4
Tétrachlorure de carbone.	98	240	1,5	3,3
Chloroforme	113,5	32	12	8,3
Dichloréthylène	110	55	6	6,8

Certains résultats des colonnes 3 et 4 diffèrent entre eux; mais ces différences peuvent toutefois s'expliquer par le fait que l'on se trouve dans la nécessité de calculer la toxicité relative de la colonne 3 « par des moyennes, les courbes de toxicité étant de formes différentes ».

Arrivé à ce point, Lehmann cherche à établir ce qu'en définitive on doit entendre par « Toxicité libre » pratique. Est-ce la toxicité de la substance à température constante ou à température variable ? Afin d'arriver à un résultat, et tous les chiffres étant ramenés au Pentachloréthane pris comme unité de volatilité, il établit le tableau comparatif suivant, dans lequel la colonne 1 renferme les valeurs relatives de la « Toxicité libre » à température constante, la colonne 2 celles de la « Toxicité libre » à température variable, la troisième la moyenne de ces deux valeurs, et la quatrième une autre valeur moyenne, que Lehmann adopte comme base de calcul de ses résultats.

Substance	1 V 1. G.	2 $\frac{V2+V5}{2}$. G	3 $\frac{V1+V2+V5}{3}$. G	4 $\frac{V1+V2+V3}{3}$. G
Pentachloréthane ..	1	1	1	1
Tétrachloréthane ...	1,7	2	1,9	1,9
Perchloréthane	?	1,3	—	1
Trichloréthylène	4,1	3,4	3,8	3,5
Tétrachlorure de C..	4,9	3,3	4,1	3,85
Chloroforme	16,6	6,8	12,5	11,9
Dichloréthylène	14,8	8,3	10,8	10,5

On voit que, dans ce tableau, les chiffres des colonnes 3 et 4 sont concordants et donnent la mesure de la « Toxicité libre » moyenne théorique.

Enfin, pour schématiser son étude de la « Toxicité libre » et en tirer des conclusions pratiques, Lehmann réunit dans un tableau tous les chiffres qu'il a obtenus pour la « Toxicité ménagée » et la « Toxicité libre » :

Substance	Toxicité ménagée (valeur moyenne G)	Toxicité libre valeur moyenne $\frac{V1+V2+V5}{3}$ G
Pentachloréthane	6,2	1
Tétrachloréthane	9,1	1,9
Trichloréthylène	1,7	3,8
Tétrachlorure de carbone ...	1	4,1
Chloroforme	2,2	12,5
Dichloréthylène	1,7	10,8

Quelles conclusions Lehmann tire-t-il de ce tableau ?

« Mes chiffres, écrit-il, peuvent servir de base à certaines considérations du point de vue de la salubrité des ateliers. S'il s'agit, en effet, d'évaluer le danger présenté par le maniement des substances étudiées, par rapport au Pentachloréthane, et en prenant comme terme la narcose légère, ce dernier (de même que le Perchloréthylène) est très peu dangereux, le Tétrachloréthane l'est environ deux fois plus, le Trichloréthylène et le Tétrachlorure de carbone le sont trois ou quatre fois plus, et enfin le Chloroforme et le Dichloréthylène dix à douze fois plus.

» Mais étant donné que la « Toxicité relative G » ne peut être représentée par une droite, mais seulement par une courbe dont une partie est fortement incurvée, les chiffres précédents sont valables seulement en première approximation, c'est-à-dire d'une façon générale et pour des doses moyennes. »

Enfin, de l'ensemble de son travail, Lehmann tire les conclusions générales suivantes :

1° Les courbes établies pour chacun des composés étudiés

(courbe 1) permettent, sinon dans tous les cas, du moins dans de nombreux cas, de trouver non pas la « Toxicité libre » moyenne, mais la « Toxicité libre » véritable propre à chacun d'eux si l'on connaît, dans un cas concret, les conditions de volatilisation.

2° En se plaçant au point de vue hygiène pratique, il semble qu'aucun des corps étudiés ne mérite que l'on soulève d'objections quant à sa préparation ou son utilisation.

Dans la mesure où on les utilise en appareils bien étanches, ils sont absolument sans danger. Mais si on les manipule à l'air libre (c'est-à-dire dans des appareils non clos), cas où la « Toxicité libre » doit être particulièrement surveillée, on doit opérer sous une hotte à bon tirage.

Si ni l'une ni l'autre de ces conditions n'est réalisable, il faudrait choisir les corps ayant la plus grande densité de vapeur et opérer dans une salle fortement ventilée, abstraction faite, naturellement, du fait que le corps choisi répond au but chimique spécial que l'on veut atteindre.

CHAPITRE III

LA TOXICITE DU TRICHLORETHYLENE

Les propriétés dissolvantes du Trichloréthylène étant utilisées, comme nous l'avons vu, dans de nombreuses industries, et étant donnée l'activité physiologique de ce composé, il est légitime de se demander s'il n'est pas susceptible d'entraîner chez les ouvriers qui le manipulent, et qui, en raison de sa volatilité, respirent ses vapeurs, des troubles plus ou moins graves.

D'après R. Fabre [35], il a été déclaré en 1930, au titre des maladies professionnelles, deux cas d'intoxications par le Trichloréthylène et les solvants en France et un en Angleterre.

Au cours de nos recherches bibliographiques, nous avons réussi à réunir plusieurs observations concernant l'intoxication par le Trichloréthylène, qui vont nous permettre de nous faire une opinion sur l'activité physiologique de ce composé, aidé en cela par les notions générales que nous possédons sur l'action des dérivés chlorés des carbures.

Nous étudierons successivement :

I. L'intoxication aiguë;

II. L'intoxication chronique par le Trichloréthylène;

III. La localisation du toxique dans l'organisme;

IV. L'élimination;

V. La stabilité dans le cadavre.

I. — *Intoxication aiguë.*

A. — Intoxication aiguë chez l'homme.

En France, les premiers cas d'intoxication aiguë par le Trichloréthylène furent signalés par MM. Carrieu et Marc, de Montpellier, en 1926 [36]. Ces auteurs eurent l'occasion d'examiner et soigner cinq personnes intoxiquées par du Trichloréthylène dans une usine d'extraction d'huile de pépins de raisin.

Voici comment les faits se passèrent :

Dans une usine, on vidait, le jeudi 11 mars 1926, vers 10 heures, une cuve contenant un mélange de pépins broyés et de Trichloréthylène. Ce corps étant plus lourd que l'eau, et pour éviter l'émission de ses vapeurs pendant l'opération, on recouvrit le tout d'une couche d'eau de 10 à 20 centimètres. On peut, de cette façon, lorsqu'une pompe a retiré tout le contenu de la cuve sans toucher à l'eau qui surnage, faire, sans danger, descendre un homme chargé du nettoyage final. Ce jour-là les choses devaient, comme les jours précédents, se passer de la même façon. Mais l'extrémité du tuyau de la pompe n'avait-il pas cette fois plongé suffisamment bas et avait-il ainsi aspiré l'eau de la surface ? Quoi qu'il en soit, un engorgement du tuyau obligea un ouvrier à descendre dans la cuve. A peine quelques minutes après, le gérant, qui lui parlait du dehors, est surpris d'une réponse extraordinaire; il répète sa question, sans succès cette fois; il se penche alors au-dessus de l'orifice et voit l'homme allongé au fond de la cuve, sans connaissance. Aussitôt, après avoir prévenu le contremaître, il descend à son tour par l'échelle, afin de retirer l'ouvrier. Mais il n'en a pas le temps : il éprouve très vite lui-même une sensation de bien-être et perd connaissance. On vient à son secours; la troisième personne subit le même sort que les deux autres, mais elle a eu le temps d'aider à la sortie des deux intoxiqués et est elle-même bientôt remontée à l'air libre. On les déshabille tous les trois (leurs vêtements sont imprégnés d'eau et de Trichloréthylène et dégagent un froid assez vif), on les entoure de couvertures et on les expose ainsi aux rayons du soleil, heureusement très chauds ce jour-là.

Quelques semaines après cette série d'accidents, le 11 mai 1926, le troisième malade et un de ses camarades, profitant de l'arrêt du travail dans l'usine et en l'absence de surveillance, descen-

dirent dans la même cuve pour « chercher le stylographe du gérant ». Or, on n'avait pas touché au Trichloréthylène qu'elle contenait. Le résultat ne se fit donc pas attendre. A peine au fond de la cuve, les deux ouvriers s'endormirent. Mais la chance fit que bientôt on s'inquiéta de leur absence, on les retrouva, on les sortit de la cuve, et en peu de temps ils revinrent à eux.

Voici maintenant, résumées, les observations propres à chacun des malades :

Observation I. — N... (Constant), 27 ans, descend dans la cuve à 10 h. 30 et s'y endort. Vers 11 heures, il est encore sous l'influence d'un sommeil invincible. Impossibilité absolue de conserver la station debout et de marcher. Le facies est cyanosé, l'idéation confuse; il a de la difficulté pour parler. On note des vomissements bilieux. La respiration est pénible, le pouls petit et misérable, avec tendance au collapsus. La thérapeutique immédiatement mise en œuvre consiste en des injections d'huile camphrée et des frictions alcoolisées. On emporte le malade chez lui et on le couche, entouré de bouillottes et de couvertures.

A 17 heures, N... dort toujours; il faut le secouer énergiquement pour obtenir un mouvement ou une réponse. Il continue à vomir un liquide bilieux parsemé de débris de pépins de raisin (la tête du malade a plongé dans le liquide du fond de la cuve et une partie de ce liquide a été avalée).

Les yeux sont très rouges, les conjonctives enflammées. La langue, l'arrière-gorge, sont également rouges. Le malade accuse une soif intense.

Des rougeurs diffuses ont apparu sur la peau, mais il n'y a pas de brûlures. La toux fait son apparition, s'accompagnant d'une dyspnée légère et d'un point de côté modéré. A l'auscultation, on trouve les signes d'une bronchite généralisée avec foyers de râle fin à la base gauche.

Révulsion par cataplasme sinapisé, potion à l'oxyde blanc d'antimoine.

Le lendemain soir, des phlyctènes apparaissent sur la face, les avant-bras, les jambes, la région lombaire, réalisant une brûlure du premier degré et nécessitant des pansements à l'acide picrique.

A la base gauche, des frottements pleuraux s'ajoutent aux râles fins. L'expectoration est muco-purulente. Il n'y a pas de température.

Les jours suivants, malgré une asthénie intense, la lésion pleuro-pulmonaire aboutit à la guérison, qui est complète le 1er avril.

Observation II. — M..., 35 ans, est remonté de la cuve sans connaissance. Frictionné énergiquement, il se réveille assez facilement. A 11 heures, frissons et froid intense, bien qu'exposé au soleil et vêtu de vêtements secs. Picotements des yeux, sensation de brûlures et rougeurs diffuses sur tout le corps. Euphorie, malgré un grand abattement et de la gêne respiratoire. Hypotension.

Ramené chez lui, on pratique une injection d'huile camphrée et on lui fait absorber du café. Il est encore somnolent, étendu dans son lit, sans mouvements. Son visage, recouvert d'une épaisse couche de poudre de pépins desséchés, est noirâtre, ses yeux mi-clos. La respiration est légèrement accélérée (20 à la minute), non bruyante. L'auscultation est normale. Le cœur est assez rapide (80 pulsations); surtout, on note une faiblesse du pouls qui nécessite l'injection d'huile camphrée. On n'a pu mesurer la tension artérielle. Le rythme cardiaque est normal.

Du côté du système nerveux, on trouve les pupilles égales, contractiles, régulières. La motilité est revenue, la sensibilité et les réflexes sont normaux.

L'appareil digestif est resté sain : il n'y a pas de vomissements, une soif intense est cependant à signaler.

Les reins fonctionnent convenablement : pas d'albumine, pas de sucre, pas d'acétone dans les urines. Le foie ne paraît pas, du reste, touché : on ne trouve aucun signe d'ictère.

Mais ce qui frappe, c'est en certaines parties du corps (avant-bras, dos, fesses, partie postérieure des cuisses et des mollets) des phlyctènes plus ou moins étendues, remplies d'un liquide citrin. Les unes sont comme des têtes d'épingles et siègent aux membres supérieurs, où elles forment de fines granulations comparables à une miliaire. Les autres ont des dimensions variant entre une pièce de 5 francs et une large paume de main : ces dernières se rencontrent au niveau du dos, où quelques-unes, ouvertes, laissent écouler de la sérosité. Enfin, en arrière des malléoles, la lésion est plus profonde et attaque le derme, puisqu'elle donnera naissance à une cicatrice indélébile, tandis que les autres ne laisseront après elles aucune trace.

Enfin, on note une conjonctivite, qui cédera en deux jours après traitement à l'argyrol.

L'évolution de la maladie fut assez simple : il n'y a jamais eu de température. Après un grand bain savonneux et l'application d'ambrine sur les brûlures, un régime hypotonique (eau de Vals, tisanes, lait), le malade fut, en trois jours, complètement rétabli.

A noter cependant l'appparition de nouvelles phlyctènes vingt-quatre et quarante-huit heures après l'accident. Pour se cicatriser,

les plus superficielles demandèrent cinq à six jours, les plus profondes dix à douze.

Observation III. — E..., 23 ans, particulièrement robuste. Descend dans la cuve pour essayer d'en retirer les deux précédents malades. Il se sent envahi immédiatement par une tendance invincible au sommeil et un tel sentiment d'euphorie qu'il n'obéit plus aux injonctions du contremaître, qui lui ordonne de remonter. Il perd connaissance et tombe. Ses camarades le remontent, le frictionnent énergiquement, et il revient assez facilement à lui.

Une heure après, il est encore sommeillant, a le visage vultueux et frissonne, bien qu'exposé au soleil. Il ne se plaint que de picotements aux jambes et aux bras, où l'on constate des rougeurs. On l'emporte.

Revu à 16 heures, il a dormi pendant trois heures et paraît bien éveillé et très dispos. Il ne tousse pas et n'a pas de vomissements. Le pouls est normal. Il n'y a pas de température. Au troisième jour, le malade reprend son travail.

Observation IV. — Le 17 mai 1926, à 11 h. 30, E... descend à nouveau dans la cuve, où il tombe très rapidement anesthésié. Il en est retiré et revient rapidement à lui, puisque à midi il se promène au soleil, fumant une cigarette et ne présentant plus aucun symptôme anormal.

Observation V. — F..., 27 ans, descend dans la cuve avec E... Le brassage du liquide en vue de la recherche de l'objet perdu permet aux vapeurs de Trichloréthylène de se dégager, et l'anesthésie s'ensuit. On retire les deux intoxiqués. A midi, le malade est étendu au soleil en état de collapsus, sans connaissance, sans mouvements, sans sensibilité. Ses camarades le frictionnent et pratiquent la respiration artificielle. Les extrémités sont froides et la peau recouverte d'une sueur glacée; le visage est vultueux, les mâchoires contractées, les membres rigides, contracturés et présentant parfois des mouvements convulsifs. Les yeux sont clos, les pupilles punctiformes; la respiration est bruyante et stertoreuse. Le cœur est mou, le pouls petit, à peine perceptible. On pratique une injection d'huile camphrée et on fait des frictions alcoolisées, puis on emporte le malade chez lui, où on le met au chaud.

Ultérieurement, il a donné les renseignements suivants : il n'est revenu à lui que deux heures après; réveil de quinze minutes de durée environ avec crises de larmes. Puis, sommeil profond jusqu'à 23 heures. A ce moment, il prévient sa femme qu'il va avoir un accès de fièvre (le malade avait contracté du paludisme en

Syrie), mais tout se borne à des tremblements d'une durée d'un quart d'heure.

Le lendemain 18 mai, pas de température, pas de vomissements, lucidité parfaite. Mais on note des rougeurs diffuses sur tout le corps.

Questionné sur ce qu'il a ressenti au moment de son intoxication, il déclare qu'il a perçu tout d'abord « comme un goût sucré qui monte à la gorge », puis des picotements aux yeux et des bourdonnements d'oreille de plus en plus intenses. Les perceptions extérieures s'émoussent et il entend vaguement. L'engourdissement est progressif, tout mouvement devient impossible : voulant aller vers l'échelle, il n'a pu bouger. Il avait au début toute son intelligence, mais était incapable de faire ce qu'il voulait. Toutes ces impressions étaient, du reste, loin d'être pénibles et étaient dominées par la sensation agréable d'un sommeil irrésistible.

Le 19 mai, les rougeurs de la peau et les picotements s'accentuent. Il survient comme une poussée de vésicules d'herpès, qui deviennent confluentes et réalisent dans la région temporale droite, à la fesse et au mollet droits, une brûlure dont la cicatrice persiste. Pansements à l'acide picrique, puis liniment oléo-calcaire.

La guérison est très rapide. Dès le lendemain de l'accident, l'appétit est excellent, il n'y a pas de température. La convalescence est facile et le travail est repris le 30 mai.

En résumé, le toxique paraît léser particulièrement, par ses vapeurs, l'arbre respiratoire, peut-être aussi l'appareil circulatoire et la peau par contact direct.

L'évolution semble en rapport avec la durée de contact.

Si les cinq intoxications précédentes n'eurent aucune suite grave, il n'en est malheureusement pas toujours ainsi; c'est ainsi que Vallée et Leclercq [37] rapportent le cas d'un ouvrier décédé à la suite d'une intoxication aiguë par le Trichloréthylène.

Cet ouvrier fut employé les 2 et 3 juin 1932, de 10 heures à 11 h. 30, et de 13 h. 30 à 17 heures, au badigeonnage d'une cuve de vinaigrerie de 120 mètres cubes, à l'aide d'une peinture à base de bitume dissous dans le Trichloréthylène. Il avait reçu la consigne de sortir à l'air pour y respirer toutes les dix minutes.

Dans l'après-midi du 3 juin, il ressentit de légers troubles ébrieux. Le soir, à 18 h. 30, ayant couvert 40 mètres carrés envi-

ron de la cuve, il se dirigea vers son domicile en titubant. Il gravit l'escalier, en haut duquel il fut trouvé mort à 19 h. 40.

L'autopsie fut pratiquée et montra « une congestion intense avec œdème carminé des deux poumons, qui étaient distendus, ainsi d'ailleurs que le cœur. Le foie était gros, avec teinte jaunâtre. Cerveau et viscères étaient congestionnés ».

Les cas d'intoxication aiguë par le Trichloréthylène semblent avoir été très rares en France, mais il ne paraît pas en être de même en Allemagne. En effet, d'après Isenschmid et Kunz [38], Stuber put, en 1931, en rassembler environ 200, parmi lesquels 26 étaient mortels : il s'agissait, la plupart du temps, d'une narcose amenant une issue fatale, comme dans les deux cas suivants.

D. Nuck [39] rapporte le cas suivant :

Deux ouvriers occupés à des travaux de dégraissage, à l'aide de Trichloréthylène, dans un tambour rotatif chauffé, furent retrouvés sans connaissance quatre heures après la cessation du travail : l'un vivait encore et put être sauvé, l'autre était mort. La syncope avait été simultanée et si brutale que ni l'un ni l'autre n'avait vu tomber son camarade et n'avait pu appeler au secours. L'autopsie pratiquée sur le cadavre ne donna aucun renseignement précis sur le processus d'intoxication.

W. Koch [40], à son tour, cite un cas de narcose mortelle survenue dans les conditions suivantes :

Un ouvrier de 19 ans était employé dans une usine d'appareils de précision au nettoyage des pièces métalliques à l'aide d'un appareil à Trichloréthylène. Dans cet appareil, le solvant était vaporisé grâce à un système chauffant au gaz d'éclairage, et sa condensation assurée par des tuyaux parcourus par un courant d'eau froide.

Le 13 mai 1931, après l'heure de la débauche, H... attendait l'arrivée de pièces à dégraisser d'urgence, qui lui furent apportées par l'automobile de l'usine. Le travail fut achevé en cinq minutes environ. Le chauffeur fit remarquer à l'ouvrier que l'appareil à Trichloréthylène était encore en marche et il voulut arrêter le chauffage. Mais H... lui répondit qu'il avait encore quelque chose à nettoyer. En effet, il nettoya ostensiblement sa combinaison de travail, ce qu'il avait dû faire déjà d'autres fois, malgré

l'interdiction. On trouva plus tard la combinaison qui avait été mise à sécher sur une porte de l'atelier, lequel atelier se trouvait à la cave. Plus tard, les habitants de la maison furent frappés par l'odeur pénétrante de Trichloréthylène qui venait du sous-sol. La porte de ce dernier, qui avait été fermée par H..., dut être fracturée. H... fut retrouvé inanimé au voisinage du robinet d'eau qui alimentait les tubes de condensation de l'appareil. On le porta au dehors et on essaya, sans résultat, de le ranimer. On établit par la suite que le chauffage au gaz de l'appareil était encore en marche, alors que le robinet d'eau des condenseurs avait été fermé; de ce fait, les vapeurs de Trichloréthylène, non condensées, s'étaient répandues dans l'atmosphère.

L'autopsie, pratiquée soixante-deux heures après la découverte du cadavre par l'auteur de cette observation, donna les résultats suivants : Dessèchement ampoulé de la peau du côté gauche du visage sur une assez grande étendue. Plus petits dessèchements sur le front, sous l'œil droit, sur l'épaule gauche, sur le tronc en haut et à droite et sur le genou gauche. Ces dessèchements sont la marque d'une brûlure superficielle.

Rougeur fortement enflammée de la moitié inférieure de la trachée et de l'ensemble des ramifications bronchiales.

Poumons remplis de sang. Epanchements sanguins dans le tissu pulmonaire, formant des foyers particuliers.

Dilatation aiguë très marquée des deux ventricules, particulièrement du droit. Petits épanchements sanguins à la face postérieure des ventricules. Beaucoup de sang liquide noir foncé dans toutes les cavités cardiaques et les vaisseaux sanguins.

Congestion passive très nette des reins, de la rate et du foie. Muqueuse stomacale légèrement rosée.

Vaisseaux sanguins de la pie-mère fortement remplis de sang, de même que ceux du plancher du 4e ventricule.

Odeur aigre-douce aromatique du cerveau.

Mort rapide survenue à la suite d'une narcose devenant de plus en plus profonde, narcose qui, au début, permit encore une inhalation continue des vapeurs et amena enfin la mort par paralysie centrale et étouffement par suite d'épanchement sanguin généralisé dans les alvéoles.

Poussant plus loin ses recherches, W. Koch pratiqua l'examen microscopique de coupes des principaux organes de l'autopsié. Il observa alors :

1° Une irritation intense de l'ensemble de l'appareil trachéo-bronchial avec destruction épithéliale provoquant une leucocytose sanguine intense;

2° Une dégénérescence graisseuse de l'endothélium des capillaires du cerveau, de l'épithélium pulmonaire et des cellules hépatiques (cellules étoilées de Kuppfer).

Avant de tirer des conclusions de ces quelques observations, examinons s'il y a concordance entre les manifestations de l'intoxication aiguë chez l'homme et de celles produite expérimentalement sur l'animal.

B. — Intoxication aiguë expérimentale.

A la suite des cinq cas d'intoxication accidentelle par le Trichloréthylène qu'il eut à observer (Obs. I à V), M. Carrieu [41] vérifia sur l'animal les effets du produit en cause.

Il s'adressa à des rats et des cobayes qu'il plaça dans un cristallisoir de 11.600 cm^3 de capacité, au fond duquel se trouvait un récipient contenant 100 cm^3 de Trichloréthylène. Ce dernier était placé dans le cristallisoir quelques minutes avant l'animal, afin que ses vapeurs puissent commencer à se dégager. Le cristallisoir était fermé à sa partie supérieure par une simple plaque de verre.

Ce dispositif expérimental est identique à la cuve dans laquelle les cinq ouvriers furent intoxiqués.

M. Carrieu étudia successivement les symptômes de l'intoxication, les lésions anatomiques trouvées à l'autopsie des cadavres et l'action caustique locale.

1° Symptômes de l'intoxication.

Les animaux (rats, cobayes) étaient intoxiqués dans le dispositif décrit plus haut.

Afin d'éliminer les troubles dus au gaz carbonique ou à toute autre cause pendant chaque expérience, un animal témoin, de poids à peu près identique, était enfermé dans

un récipient analogue à celui utilisé et y séjournait pendant le même temps.

D'une façon générale, M. Carrieu remarqua que la taille des sujets de même espèce n'influait pas sur le temps nécessaire pour amener la mort, comme le montrent les exemples suivants :

Rat (237 g.), mort en 2 min. 30;
Rat (55 g.), mort en 11 min. 30;
Rat (27 g.), mort en 3 min. 30;
Cobaye (720 g.), mort en 5 min. 30;
Cobaye (720 g.), après 15 minutes, ramené à la vie.

Les symptômes observés pour le cobaye sont les suivants :

« L'animal étant introduit dans le récipient où le liquide dégage ses vapeurs, il ne se passe pas 10 à 15 secondes avant qu'il se gratte le nez avec ses pattes antérieures, puis il ferme les yeux (30 secondes environ). Vers la deuxième moitié de la deuxième minute, la tête s'abaisse brusquement, les yeux coulent, en même temps la respiration s'accélère, passe de 94 ou 98 à 120 par minute et devient superficielle. Après 2 minutes, l'animal tombe sur le côté, complètement endormi. La respiration se ralentit alors jusqu'à 68 ou même 60 par minute. On observe alors fréquemment des secousses dans les membres postérieurs, et plus rarement des convulsions généralisées. La miction et la défécation sont assez souvent notées. Quelques instants avant la mort, une pause respiratoire, d'une durée de 5 à 10 secondes, peut se produire. C'est, à notre avis, le signe le plus net de la fin prochaine, et bien souvent, lorsque nous avons voulu retirer le cobaye de la cuve à ce moment, il était trop tard pour le rappeler à la vie. Il est exceptionnel de voir cette période d'apnée se répéter deux à trois fois. La mort survient ainsi progressivement, au point que les tout derniers moments respiratoires sont à peine perceptibles.

» Les rats et les souris présentent des symptômes superposables.

» Nous tenons à faire remarquer que, chez l'homme, l'anesthésie apparaît très progressivement et, comme disait un de nos malades, « toutes ces impressions sont loin d'être » pénibles et sont dominées par la sensation agréable d'un » sommeil irrésistible ». Chez l'homme également, nous avons noté une fois les secousses dans un membre, secousses qui s'observent si fréquemment chez l'animal. »

Le Trichloréthylène étant susceptible d'entraîner la mort, il est intéressant de connaître la dose toxique pour une espèce animale. Il résulte des travaux de H. Carrieu que, pour un cobaye de 600 grammes environ, une dose de Trichloréthylène de 146 milligrammes par litre est anesthésique en 5 minutes, et mortelle entre 11 et 31 minutes. Dans une atmosphère contenant par litre 58 milligrammes de produit, il faut de 7 à 9 minutes pour arriver à l'anesthésie; mais à cette dose on n'obtient pas en 1 heure la mort d'un cobaye de poids moyen.

2° Lésions anatomiques décelées a l'autopsie.

Les cobayes présentent à l'autopsie des signes de congestion généralisée des organes; « parfois même, cette congestion est particulièrement intense, sans qu'il soit possible de trouver à ce fait une cause appréciable : durée de contact avec le toxique, âge de l'animal, etc. »

Le foie, la rate, les reins, ont une coloration violacée.

Les poumons sont le plus souvent roses, mais on peut noter à leur surface des taches plus sombres situées aux bases aussi bien qu'aux sommets.

En pratiquant l'autopsie de lapins intoxiqués en vue d'étudier la répartition du toxique dans les organes, nous avons noté ces mêmes phénomènes de congestion généralisée.

Des examens histologiques, pratiqués sur des coupes de reins et de poumons par M. Carrieu, confirmèrent une congestion intense de ces organes. En outre, en certains points des bronches, les cellules de l'endothélium ont subi un

début de destruction, et des coupes du poumon révèlent des points de broncho-pneumonie caractéristiques. Ces derniers sont à rapprocher du foyer de râles fins signalés chez le malade de l'observation I.

3° Action caustique locale.

M. Carrieu a essayé de reproduire expérimentalement les lésions de brûlures qu'il a trouvées sur l'ouvrier de l'observation II, lésions observées également par W. Koch dans l'observation que nous avons rapportée.

Il rasa une partie du dos de cobayes, et sur la peau mise à nu appliqua une compresse imbibée de Trichloréthylène. Le résultat fut une « desquamation furfuracée survenant 9 jours après, sans aucun signe de brûlure ».

Devant ce résultat peu probant, M. Carrieu s'adressa alors à l'oreille, dont l'épiderme est plus sensible. Quotidiennement, à l'aide d'un coton imbibé de Trichloréthylène, il « brûla » les oreilles de trois cobayes. Il observa que, vers le quatrième jour qui suit le contact avec le toxique, l'épiderme se soulevait légèrement, puis, 48 heures plus tard, apparaissait une ulcération, qui demandait 7 à 8 jours pour guérir.

Un examen histologique, pratiqué sur une lésion du sixième jour, montra sur une très grande surface une destruction totale de la couche de Malpighi et du tissu conjonctif. Seul persistait le cartilage de l'oreille qui était à nu.

L'étude expérimentale de la toxicité aiguë du Trichloréthylène a été aussi faite par K.-B. Lehmann [34], qui utilisa des chats pour ses expériences. On trouvera dans le tableau suivant (p. 100 et 101) les résultats de ses travaux.

On voit que, malgré l'utilisation de fortes doses, aucun des animaux ne mourut : le dernier stade atteint était la narcose profonde. Le rétablissement complet des animaux d'expérience est aussi à noter et à rapprocher de celui signalé pour l'homme dans les observations de MM. Carrieu et Marc.

POIDS de l'animal	DURÉE de l'expérience	TENEUR par litre en mg.	APPARITION de bave, éternuement, léchage	APPARITION de troubles d'équilibre	STATION couchée	FAIBLE narcose
2.830 g.	7 h.	25	—	—	Après 30'	Après 7 h
1.950 g.	5 h. 45	34	Après 2'	Après 10'	Après 30'	5 h. 45
2.250 g.	4 h. 55	45	10'	10'	20'	2 h. 55
3.200 g.	4 h. 15	55	3'	3'	15'	2 h. 25
2.400 g.	3 h. 55	87	2'	—	17'	2 h.
2.950 g.	2 h. 05	125	aussitôt	2'	5'	1 h. 20
2.850 g.	1 h. 45	147	3'	10'	12'	55'
3.050 g.	40'	230	aussitôt	4'	5'	14'

FORTE narcose	CONDUITE de la respiration	SYMPTOMES observés pendant l'expérience	RÉACTION DE L'ANIMAL après l'expérience
—	Au bout de 10' R. = 30 1 h. R. = 36 1 h. 20 R. = 42 3 h. R. = 44 3 h. 40 R. = 38 7 h. R. = 32	Se couche après 30' et reste ainsi. Dans la 4e heure, diminution de la sensibilité et a de la contraction musculaire qui devient très faible après 7 h. Réflexe oculéo-palpébral non affaibli. Très faible narcose.	A l'air frais l'animal éternue et se remet en 15'.
—	La respiration varie entre 16 et 22.	Au début, symptômes habituels; après 30', station couchée sur un côté. Dans la 4e heure apparaît un tremblement du corps. La langue pend à demi au dehors. En même temps l'animal se lèche et secoue la tête. Vers la fin, sensibilité et réflexe oculéo-palpébral très faibles.	L'animal, couché sur le sol, langue pendante, tremble; même état pendant 4 jours; seul le tremblement cesse; la langue s'assèche et se décolore; c'est seulement le 5e jour que l'animal peut rentrer sa langue et se nourrir. Rétablissement complet.
4 h. 55	5' R. = 18 10' R. = 20 20' R. = 36 55' R. = 40 7 h. 30 R. = 60 3 h. 40 R. = 100 4 h. 55 R. = 110	Après 30', l'animal réagit encore vigoureusement à la percussion; mouvement des pattes. Après 2 h. 55, légère narcose. Après 4 h. 55 disparition du réflexe oculéo-palpébral. Narcose profonde.	Après 50' apparaissent les premiers mouvements. L'animal se remet dans le courant du jour suivant.
4 h. 45	5' R. = 26 15' R. = 44 Oscille alors entre 30 et 40 4 h. 10 R. = 50	Se couche après 15', change de position après 45'. Après 1 h., se contracte brusquement au toucher. Après 2 h. 25, légère narcose. Dans les 25' qui suivent apparaissent des tressaillements dans les pattes arrière. Après 4 h. 15 disparition du réflexe oculéo-palpébral. Pupille dilatée au maximum; ne réagit pas à la lumière.	Le réflexe oculéo-palpébral revient seulement après 8'; la sensibilité après 45'. Rétablissement complet seulement au bout de 2 jours.
3 h. 45	Fréquence respiratoire, 30 à 40.	L'animal reste couché au bout de 17'; réagit à la percussion, tantôt en redressant la tête, tantôt en ouvrant les yeux. Après 1 h. 30, plus de réaction. Narcose légère après 2 h. Narcose profonde après 3 h. 45. Pupille contractée. Réflexe oculéo-palpébral aboli.	Le réflexe oculéo-palpébral réapparaît après 3'. Après 15' violents éternuements et tremblements. Après 1 h., l'animal est encore couché. Rétablissement après 2 jours.
2 h. 05	5' R. = 32 15' R. = 46 20' R. = 42 25' R. = 34 30' R. = 32 40' R. = 21 Reste à cette fréquence.	Après 15' la langue pend de la bouche à demi-ouverte. Après 1 h. 20 ne réagit plus lorsqu'on lui pince les oreilles. La contraction musculaire disparaît. Après 2 h. 45, disparition du réflexe oculéo-palpébral.	Le réflexe oculéo-palpébral reparaît après 2' La sensibilité après 4'. Après 6', violent éternuement. Piétinement. Après 20', s'accroupit sur le sol et tremble. Marche péniblement après 30'. Se rétablit le lendemain.
1 h. 45	3' R. = 12 15' R. = 46 25' R. = 60 45' R. = 86 1 h. R. = 70 1 h. 20 R. = 60 1 h. 45 R. = 36	Au début, l'animal tombe quelquefois. Après 12', se couche sur le côté. Après 25', réagit encore à la percussion. Après 55', légère narcose; profonde après 1 h. 45. Réflexe oculéo-palpébral aboli.	Après 30', l'animal se remet. Après 40', il court. Rétablissement complet.
40'	5' R. = 34 10' R. = 52 20' R. = 54 30' R. = 44 40' R. = 36	Après 4' apparaît une violente excitation. Après 10', répond par des grognements quand on lui pince l'oreille. Après 14', légère narcose. Après 40', réflexe oculéo-palpébral aboli. Narcose profonde.	Après 15', l'animal s'assied. Après 20', il court. Rétablissement complet.

Plus récemment, en 1933, Yvonne Crescitelli [42] étudia la sensibilité de la souris vis-à-vis du Trichloréthylène, employé à des doses variables, comme le fit Lehmann pour les chats. Nous donnons ci-après, dans le tableau de la page 103, le protocole de ses expériences et les résultats auxquels elle aboutit.

De ces expériences, il découle que la souris paraît plus réceptive que le chat vis-à-vis du Trichloréthylène, surtout pour les petites doses.

En résumé, le processus de l'intoxication aiguë expérimentale par le Trichloréthylène est identique à celui que l'on observe pour l'homme.

En premier lieu, se manifeste l'action narcotique du produit, analogue à celle du Chloroforme, avec, comme corollaires, la perte d'équilibre et de sensibilité. Arrêtée à ce stade, l'intoxication ne semble pas laisser sur l'organisme de traces graves.

Si, au contraire, le sujet en état de narcose est laissé en contact avec les vapeurs du produit, il peut s'ensuivre une issue fatale par arrêt des centres respiratoires et du cœur. Cela se produit surtout dans les cas où joue la « Toxicité libre » de Lehmann, cas limite où l'atmosphère non renouvelée est saturée de vapeurs du solvant.

L'autopsie révèle une congestion généralisée de tous les organes et une irritation marquée de l'arbre trachéo-bronchial pouvant aller jusqu'à la destruction de l'épithélium. Enfin, Koch a noté des phénomènes de dégénérescence graisseuse concernant l'endothélium des capillaires du cerveau, l'épithélium pulmonaire et les cellules hépatiques.

Enfin, par contact prolongé avec la peau, le Trichloréthylène occasionne des lésions, qui sont de véritables lésions de brûlure, mais qui évoluent rapidement et favorablement.

La dose toxique mortelle paraît varier avec l'espèce animale et le poids : pour un cobaye de 600 grammes, elle est de 146 milligrammes par litre, la mort étant obtenue entre

EXPÉRIENCE n°	CONCENTRATION en mg./l	ANIMAL n°	POIDS en g.	DURÉE de l'expérience en min.	PERTE d'équilibre en min.	SE COUCHE sur le côté en min.	PERTE de réflexe en min.	MORT ou comportement après l'expérience
1	17,6	1 2 3	23 25 19	150	17 30 } 33 52	109 138 } 131 146	En même temps que le repos	Les animaux se sont réchauffés à l'air. Mort après 1 h.
2	19,8	4 5 6	20 16 21	133	16 25 } 18 14	42 83 } 72 91	51 89 } 77 91	L'animal n° 5 succombe le matin suivant. Les nos 4 et 6 se rétablissent.
3	28	7 8 9	17 19 23	115	pas observée	35 36 } 40 49	38 47 } 44 47	Les 3 animaux sont rétablis le jour suivant.
4	30	10 11 12	14 16 21	155	pas observée	35 40 } 40 45	38 47 } 44 47	Les animaux sont rétablis le jour suivant.
5	40	13 14 15	25 22 24	130	16 16 } 16 17	34 26 } 35 44	35 27 } 36 46	Les animaux sont rétablis 2 h. après.
6	45,4	16 17 18	20 18 22	106	13 16 } 15 15	18 17 21 27	20 19 } 23 31	Le matin suivant une souris morte en cage est mangée par ses congénères.
7	46,9	19 20 21	18 15 20	125	pas observée 4 9 } 7	11 17 } 13 22	13 10 } 16 25	Mort 122 94 } 110' 117
8	50	22 23 24	25 30 24	106	16 18 } 17 17	22 27 } 24 24	22 28 } 25 25	Mort 35 59 } 67 106

11 et 31 minutes (Carrieu); par contre, un chat de 3.050 grammes a pu séjourner pendant 40 minutes dans une atmosphère contenant 230 milligrammes par litre de produit sans que mort s'ensuive. Les souris, au contraire, semblent plus réceptives.

II. — *Intoxication chronique.*

A. — Intoxication chronique humaine.

Isenschmid et Kunz [38] rapportent l'observation suivante :

Un ouvrier de 56 ans était dans un atelier préposé au broyage de diamants et utilisait, depuis le début de 1933, du Trichloréthylène pour séparer la poudre obtenue des cylindres broyeurs. Son travail l'obligeant à se tenir près de l'appareil, il était en contact forcé avec les vapeurs du produit dont il s'évaporait de 100 à 130 cm^3 par jour. Il déclara s'être senti, durant son travail, souvent somnolent, anormalement fatigué, et obligé de se laver le visage et les yeux afin de se tenir éveillé. Souvent aussi, il ressentit une brûlure aux yeux en approchant de l'appareil.

A la fin de l'automne 1933, son acuité visuelle diminua et, fin décembre, il consulta un oculiste, qui constata une altération du fond de l'œil gauche avec vision réduite à 0,1, sans pouvoir en déterminer la cause. Ayant repris son travail, il dut l'abandonner à nouveau en mai 1934, l'acuité visuelle de l'œil droit s'affaiblissant à son tour.

En outre, le malade se plaignait de ressentir une fatigue rapide des jambes lorsqu'il marchait, une faiblesse des mains (surtout de la droite), des fourmillements dans l'esemble des membres et un affaiblissement du sens du toucher qui « l'empêchait de distinguer des pièces de monnaie ».

Après examen complet du malade, le diagnostic porté fut le suivant :

Névrite rétrobulbaire avec destruction des pupilles; paralysie du nerf hypoglosse gauche; polynévrite intéressant les nerfs des quatre extrémités avec extinction de l'autoréflexe et abaissement de la sensibilité de l'épiderme dans le domaine des nerfs isolés périphériques.

Isenschmid et Kunz, recherchant la cause de cette affection, l'imputèrent, du fait des occupations du malade, au Trichloréthylène, en l'absence de toute autre cause favorisante d'une polynévrite (tuberculose, syphilis, alcoolisme, tabagisme, etc.).

Afin de renforcer leur diagnostic, ils recherchèrent si des intoxications par le Trichloréthylène avaient entraîné des phénomènes d'ordre nerveux (leur article contient une abondante bibliographie à laquelle on pourra se référer). Ils trouvèrent signalés :

1° Des cas de paralysie du trijumeau survenant après des temps de contact plus ou moins long avec les vapeurs de toxique. Plessner observe, en 1915, chez quatre ouvriers qui nettoyaient des fusées de grenades avec du Trichloréthylène, une paralysie du trijumeau sensible avec complète insensibilisation des joues et des muqueuses de la bouche et du nez; le réflexe cornéen était aboli. Ces malades n'avaient été en contact avec les vapeurs de Trichloréthylène que pendant un jour.

Un cinquième ouvrier, occupé au même travail, tomba malade au bout de 2 jours dans les mêmes conditions, et mourut quelques jours après avec le diagnostic d'attaque d'apoplexie.

Engelhart et Stuber signalèrent, en Allemagne, en 1926, deux cas, et, en 1928, un cas de paralysie du trijumeau après travail avec du Trichloréthylène.

Ces paralysies sont, en général, très tenaces, sinon définitives. Toutefois, Baader vit guérir en 5 semaines une affection survenue après une année de travail.

Cette propriété paralysante du Trichloréthylène a conduit à l'utiliser, comme nous l'avons vu, en inhalations dans les névralgies du trijumeau.

2° Des cas d'affections des nerfs visuels, analogues à celui décrit par eux. Baader signala deux cas de névrite rétrobulbaire chez des ouvriers dont l'un utilisait depuis 6 ans un appareil à Trichloréthylène.

Dans ces deux cas, une issue fatale s'ensuivit, ainsi d'ailleurs que dans celui d'un ouvrier cité par Teleky, qui succomba à la suite d'une névrite rétrobulbaire contractée après 9 semaines de travail avec du Trichloréthylène.

Enfin, et toujours dans le domaine de la vue, le Trichloréthylène a pu causer des irritations de la conjonctive, sans suites graves, des modifications de la tunique vasculaire de l'œil, en particulier de la rétine et des kératites neuro-paralytiques comme suite secondaire d'une paralysie du trijumeau.

Quant à la polynévrite que présentait le malade, Isenschmid et Kunz ne purent retrouver d'autre cas. Néanmoins, ils persistent à l'attribuer au Trichloréthylène par analogie avec l'action de ce produit sur d'autres nerfs (trijumeau, optique), action pouvant s'expliquer facilement par sa grande affinité pour les lipoïdes en général et le tissu nerveux en particulier.

Certains auteurs ont voulu attribuer les accidents nerveux que nous venons d'énumérer, non au Trichloréthylène lui-même, mais à ses produits de décomposition ou à des impuretés. Pour leur part, Isenschmid et Kunz le tiennent, malgré l'emploi de « stabilisants », comme un produit se décomposant facilement, mais qu'en pratique on ne doit pas faire de discrimination entre l'action toxique du produit et celle de ses produits éventuels de décomposition.

D. Glibert [57] rapporte un cas d'intoxication chronique par le Trichloréthylène qu'il observa chez un ouvrier de 35 ans, occupé depuis 2 ans 1/2 à dégraisser des pièces métalliques dans un appareil à Trichloréthylène.

Chaque matin, au début de son travail, le malade éprouvait une sensation de goût sucré et des picotements des yeux. Le tout disparaissait au bout d'un moment, alors qu'au cours du travail l'odeur du solvant allait en s'accentuant. Au bout d'un certain temps se manifesta une diminution marquée de l'odorat et du goût; les réflexes de la

cornée et de la muqueuse nasale étaient abolis, les paupières bouffies. Puis, à deux reprises, à environ un an d'intervalle, le malade fut pris de douleurs abdominales vives avec irritation de la bouche, soif intense, nausées et vomissements. En même temps que ces phénomènes gastro-intestinaux, apparurent : de la dyspnée, des douleurs présternales, une toux persistante avec crachats spumeux et des râles de bronchite, le tout sans température et avec un pouls normal.

La répétition de ces accidents fit songer à une intoxication professionnelle et permit d'en déterminer la cause.

Avant la naissance des symptômes graves, le malade arrivait le matin fatigué à l'usine, mais il sentait se produire au cours du travail une amélioration de son état général, bien qu'accompagnée d'un certain degré d'engourdissement musculaire.

La dyspnée, la douleur présternale, la toux, ont persisté plus longtemps que les troubles gastriques.

Alors que le malade allait beaucoup mieux, on pouvait encore constater : une diminution marquée de l'odorat, une diminution moins prononcée du goût, une abolition des réflexes de la cornée et de la muqueuse nasale, et enfin une certaine bouffissure des paupières.

B. — Intoxication chronique expérimentale.

Lehmann [34] a effectué des expériences d'intoxication chronique sur des animaux (chats et lapins). Chaque jour, il les plaçait dans une astmosphère contenant de 2 à 6 mg. 6 de Trichloréthylène par litre et les y laissait entre 4 et 8 h. 30.

Suivent les résultats qu'il a obtenus :

Chat n° 1.

Dose moyenne de 4 mg. 1 utilisée pendant 17 jours. L'animal restait en contact pendant 6 heures. Il donna une impression d'affaissement et de fatigue sans autres symptômes.

Perte de poids : 630 grammes.

Chat n° 2.

Inhalation d'une durée de 5 à 7 heures pendant 13 jours à la dose de 4 mg. 1. L'animal donne une impression de grande fatigue.

Le dernier jour, les extrémités sont paralysées. Quelques heures après, l'animal meurt.

Perte de poids : 330 grammes.

Autopsie. — Cerveau hypertrophié, vaisseaux très gonflés, pas d'hémorragie. Cœur, rein, foie, rate et muscles très anémiés. Poumons et sang normaux.

Chat n° 3.

Mort après la 10e inhalation, chacune de 6 à 8 heures de durée. 5 jours de repos avaient été intercalés entre les inhalations.

Perte de poids : 930 grammes.

Autopsie. — Rien de positif, à part l'anémie des organes.

Lapins.

Intoxiqués pendant 5 à 7 heures durant 6 jours, à la dose de 4 mg. 1.

Les animaux font pénible impression.

Chats et lapins ont donc été très sensibles à l'action répétée de petites doses de Trichloréthylène : asthénie, perte de poids et mort de deux sujets sans autre signe que de l'anémie. Lehmann ajoute que leur alimentation fut troublée.

M. Carrieu [41] essaya d'établir une intoxication chronique expérimentale chez des cobayes. Six de ces animaux furent placés une ou deux fois par semaine, et pour une durée variant de 2 à 5 minutes, dans une cuve à expérience, au fond de laquelle se trouvait un récipient contenant du Trichloréthylène; ses vapeurs se dégageaient donc librement. Certains des animaux sont restés en contact avec le toxique pendant plus de 130 minutes en 6 mois.

A chaque expérience, les animaux ont présenté les signes d'intoxication aiguë « qui se renouvelaient avec une préci-

sion mathématique ». Cependant, après un séjour un peu long dans l'atmosphère toxique, le réflexe cornéen était souvent négatif, mais redevenait vite positif avant même que l'animal reprit ses sens. Seule une parésie du train postérieur persistait 8 à 10 minutes. Enfin des secousses musculaires à type convulsif frappaient souvent l'animal au cours de sa convalescence.

En dehors des séjours dans l'atmosphère toxique, rien de pathologique n'a pu être décelé chez les animaux : le poids n'est jamais modifié, les sujets adultes ne maigrissent pas, et les jeunes poursuivent leur courbe normale. On n'a jamais remarqué d'hyperthermie ou de troubles digestifs. Le nombre des pulsations n'a jamais varié, non plus que la fréquence respiratoire. Il n'y a jamais eu d'ictère. M. Carrieu, en outre, a étudié avec soin la résistance globulaire : elle n'a guère varié entre un sujet sain et un intoxiqué, pas plus qu'elle n'a varié chez le même animal avant tout contact avec les vapeurs toxiques et après une longue série de séances d'intoxication.

Devant un aussi maigre tableau clinique, M. Carrieu a sacrifié les animaux et a fait l'étude histologique des principaux organes : reins, foie, poumons.

Dans le rein, il nota une dégénérescence peu marquée et d'ailleurs inconstante des cellules épithéliales des tubuli et, d'une façon constante, un épaississement souvent très marqué de la paroi des artères et de la congestion des capillaires.

Le foie présenta également de l'endartérite et de la congestion des vaisseaux.

Quant aux poumons, ils présentèrent aussi de la congestion et de la sclérose des artères, et, en outre, des modifications des bronches. L'épithélium tombait dans la lumière qu'il pouvait arriver à boucher complètement. En outre, autour d'une telle bronche, il n'était pas rare de noter un appareil leucocytaire souvent abondant.

Expériences personnelles.

Nous avons pratiqué l'intoxication chronique de deux cobayes en vue de rechercher par la suite s'il y avait accumulation du produit dans les organes et sa répartition.

Le *premier cobaye*, du poids de 578 grammes, a séjourné en 17 jours pendant 16 heures dans une cloche en verre contenant, durant les 12 premiers jours, 10 milligrammes, et, pendant les 5 derniers jours, 20 milligrammes de Trichloréthylène par litre. Les durées de séjour quotidien varient de 25 minutes à 1 h. 30.

Au début du séjour dans la cloche, l'animal se grattait le nez avec les pattes antérieures, ses yeux larmoyaient, et, au bout de 20 minutes environ, était pris d'une légère somnolence, suivie de réveil brusque. A la dose de 20 milligrammes, cette somnolence était évidemment plus marquée. Très souvent, nous avons noté l'émission d'urine et des selles.

Remis à l'air libre, l'animal ne paraissait pas du tout incommodé; il recommençait à marcher et à manger normalement.

Le dix-huitième jour, l'animal a été sacrifié, soit 24 heures après la dernière inhalation. Il n'avait pas varié de poids. L'examen direct des organes n'a montré qu'une légère hyperémie des poumons et du cerveau.

Le *deuxième cobaye*, pesant 900 grammes, est resté en contact avec une atmosphère à 50 milligrammes par litre de Trichloréthylène pendant 18 h. 45 en 13 jours. La durée des séjours quotidiens variait de 1 heure à 1 h. 30. Vu la dose relativement forte de produit, l'animal, une fois sous la cloche, présentait les signes de l'intoxication aiguë : il se grattait le nez, larmoyait, puis, au bout de 15 à 20 minutes, se couchait sur le ventre et somnolait. L'anesthésie était légère, car l'animal réagissait au bruit produit lorsqu'on frappait sur la cloche. Là encore, la miction et la défécation ont été très souvent notées.

Remis à l'air libre, l'animal se rétablit complètement en un temps variant de 10 à 15 minutes; puis il recommence à marcher et à manger. Souvent, nous avons remarqué une légère parésie du train postérieur.

Sacrifié, l'animal ne pesait plus que 895 grammes; la perte de poids (5 grammes) peut être considérée comme insignifiante. A l'autopsie, les poumons étaient très hyperémiés, le foie plus pâle qu'à l'ordinaire, et la face interne du lobe gauche était nettement décolorée.

En résumé, l'intoxication chronique chez l'homme semble se manifester par des accidents d'ordre nerveux : paralysie du trijumeau et des nerfs optiques et même des polynévrites intéressant les nerfs des extrémités (Isenschmid et Kunz). Ces affections sont, en général, tenaces et apparaissent après des temps de contact plus ou moins prolongés avec des vapeurs de Trichloréthylène.

On peut également observer des phénomènes gastro-intestinaux et pulmonaires (toux, râles de bronchite), de l'irritation des muqueuses et une asthénie légère (Gilbert).

Quels renseignements l'intoxication expérimentale, peut-elle fournir ?

Lehmann, expérimentant sur des chats et des lapins, nota chez ces animaux une perte de poids et de l'asthénie marquée après des séjours répétés dans une atmosphère contenant de 2 à 6 mg. 6 de Trichloréthylène par litre. Deux animaux sur trois moururent, et l'autopsie révéla l'anémie des principaux organes.

Par contre, M. Carrieu et nous-même n'observâmes, en opérant sur des cobayes et à des doses plus fortes, rien de pathologique. Aucun des animaux ne mourut et leur poids resta sensiblement le même. La résistance globulaire ne subit aucune variation.

A l'autopsie, M. Carrieu observa seulement dans les reins, le foie et les poumons de la congestion et de la sclérose des artères.

Pour notre part, nous avons observé chez un cobaye ayant séjourné dans une atmosphère de Trichloréthylène à 50 milligrammes par litre une décoloration de la face interne du lobe gauche du foie.

III. — *Localisation du toxique.*

W. Koch [40] indique dans l'observation que nous avons rapportée que la recherche du Trichloréthylène fut pratiquée dans le sang et le cerveau de l'ouvrier mort accidentellement à la suite de l'inhalation de ce composé. Si l'on ne put déceler le toxique dans le sang, on put, par contre, en pratiquant un entraînement à la vapeur d'eau, en retrouver dans le cerveau en notable quantité, puisque le produit était visible dans le distillat sous forme de gouttelettes huileuses. L'identification chimique prouva que ces gouttelettes étaient bien constituées par du Trichloréthylène. D'ailleurs, le cerveau étant resté à la glacière pendant 48 heures en récipient clos, lorsqu'on ouvrit le récipient, il se dégagea une odeur surprenante comme intensité et caractéristique du Trichloréthylène.

Cette affinité du Trichloréthylène pour la substance cérébrale est normale, étant donné son fort pouvoir dissolvant vis-à-vis des corps gras. Mais il peut être aussi intéressant du point de vue toxicologique de connaître la répartition du toxique dans les principaux organes en vue de sa recherche ultérieure.

Bruning et Schnetka [25] étudièrent cette localisation sur un rat blanc d'environ 300 grammes qu'ils tuèrent à l'aide de Trichloréthylène. L'animal fut autopsié le surlendemain : il ne se dégagea aucune odeur rappelant celle du toxique. Les organes furent rapidement détachés, traités par une solution d'acide tartrique et la distillation pratiquée. Dans le distillat, le Trichloréthylène fut dosé par la réaction de Fujiwara. Les quantités trouvées furent les suivantes :

Organe	Poids de l'organe	Tri trouvé	Tri trouvé par 100 g. d'organe
	g.	mg.	mg.
Cerveau	1,6	0,033	2,06
Poumons	2,5	0,50	20
Foie	12,7	1,6	12,5
Cœur et reins	3,3	0,3	9,09
Estomac et intestin	28	4	14,2

Expériences personnelles

A notre tour, nous avons étudié la localisation du toxique dans l'organisme :

1° Chez le lapin, dans le cas d'intoxication aiguë;

2° Chez le cobaye, dans le cas d'intoxication chronique.

Cette deuxième recherche devait nous montrer en même temps si le produit s'accumulait dans l'organisme.

1° *Localisation dans l'intoxication aiguë.*

Nous avons utilisé deux lapins que nous avons tués en les forçant à respirer les vapeurs de Trichloréthylène, ce dernier imbibant un tampon de coton, qui était maintenu près du museau de l'nimal.

Aussitôt après leur mort, les sujets étaient autopsiés et les organes prélevés et pesés. Une partie était conservée sans précaution spéciale en vue d'étudier la résistance du Trichloréthylène à la putréfaction. L'autre partie des organes ou tissus était placée dans une solution d'acide tartrique et conservée dans un endroit frais en attendant d'être analysée (3 jours au maximum). Chaque organe était examiné séparément après avoir été réduit en pulpe fine à l'aide de ciseaux, au sein même de la solution tartrique. Le dosage du Trichloréthylène a été effectué à l'état de chlorure d'argent, suivant la technique décrite. Au préalable, nous nous sommes assuré que des organes de lapin non intoxiqués, traités dans les mêmes conditions, ne donnaient naissance à aucun trouble de la solution de nitrate d'argent.

Lapin A. — Poids, 2.500 grammes.

Mort en 40 minutes. A partir de la 30e minute; présente des mouvements saccadés des pattes antérieures. L'autopsie révèle une congestion généralisée des organes. Leur teneur en Trichloréthylène est donnée dans le tableau suivant :

Organe ou tissu	Poids de l'organe	Teneur de chaque organe en Tri	Tri dans 100 g. de tissu ou organe
	g.	mg	mg.
Sang	»	2,76 dans 10 cm³	27,6 (p. 100 cm³.)
Cerveau	11	12,8	116,8
Poumons	15	6,1	40,7
Foie	62	38,04	61,3
Cœur	8	4,8	60,1
Reins	13	4,8	37,5
Rate	2	1,09	54,7
Graisse (des reins)	»	5,25 dans 7 g.	75,1
Muscle	»	1,42 dans 10 g.	14,2

Lapin B. — Poids, 3.100 grammes.

Mort en 15 minutes. Mouvements saccadés des membres précédant la fin.

A l'autopsie, congestion généralisée des organes. Peu de graisse autour des reins. Vessie pleine; son contenu a été prélevé.

Organe ou tissu	Poids de l'organe	Teneur de chaque organe en Tri	Tri dans 100 g. de tissu ou organe
	g.	mg.	mg.
Sang	»	1,75 dans 10 cm³	17,5 (p. 100 cm³)
Cerveau	10	3,94	39,4
Poumons	22,5	4,92	21,9
Foie	103	26,3	25,6
Cœur	12,5	3,7	29,8
Reins	20,5	2,9	14,3
Rate	2,7	0,5	18,6
Graisse (des reins)	»	7,6 dans 7 g.	109,6
Muscle	»	0,87 dans 17 g.	5,1
Urine	»	1,31 dans 24 cm³	5,4 (p. 100 cm³).

De ces expériences, on peut conclure que, dans l'intoxication aiguë par le Trichloréthylène, tous les tissus contiennent ce composé en quantité notable, mais parmi eux le *cerveau* et la *graisse* sont de beaucoup ceux qui en renferment le plus.

Il y a lieu de noter aussi, comme pour le Chloroforme, la différence qui existe entre les quantités de Trichloréthylène fixées par le tissu musculaire strié ordinaire et le tissu musculaire cardiaque.

2° *Localisation dans l'intoxication chronique.*

Il peut être intéressant de savoir si, au cours de l'intoxication chronique par le Trichloréthylène, ce composé se fixe électivement sur un ou plusieurs organes. Pour cette recherche, nous avons utilisé deux cobayes, qui, quotidiennement, ont été laissés dans une atmosphère contenant du Trichloréthylène. Pour réaliser cette atmosphère, nous nous sommes inspiré du dispositif imaginé par Péronnet [43] pour ses rcherches sur l'intoxication expérimentale par le benzène.

Ce dispositif se compose d'une cloche en verre de 15 litres, fermée à sa partie supérieure par un bouchon de liège. Ce bouchon est traversé par un fil électrique relié à une lampe, qui est placée à l'intérieur de la cloche. La lampe est entourée d'un cornet de papier buvard.

L'animal étant introduit dans la cloche, qui repose sur un socle en verre rodé, on laisse tomber sur le papier buvard la quantité de Trichloréthylène (mesurée à l'aide d'une pipette graduée) nécessaire pour obtenir la concentration voulue par litre d'air. On ferme hermétiquement la cloche et on allume la lampe. La chaleur qu'elle dégage vaporise le liquide. On éteint la lampe dès que la vaporisation est achevée. Le temps de séjour de l'animal sous la cloche est compté à partir de ce moment.

Les animaux étaient sacrifiés de 18 à 24 heures après la dernière séance quotidienne d'intoxication; leurs organes prélevés et traités comme ceux des lapins. Avant de pratiquer les dosages, nous nous sommes assuré que les organes d'un cobaye sain ne contenaient aucun produit volatil pouvant gêner le dosage du Trichloréthylène par la méthode au chlorure d'argent.

Cobaye A. — Poids, 578 grammes.

La concentration de l'atmosphère en Trichloréthylène était de 10 milligrammes par litre.

L'animal a séjourné pendant 16 heures en 17 jours. La durée quotidienne d'inhalation a varié de 25 minutes à 1 h. 30.

L'animal a été sacrifié 24 heures après la dernière inhalation par section de la carotide et les viscères prélevés.

La recherche du Trichloréthylène a été faite dans le sang, les poumons, le cœur, le foie, les reins, le cerveau, la graisse, le muscle.

Nous n'avons pas trouvé trace du toxique.

Cobaye B. — Poids, 900 grammes.

La concentration de l'atmosphère en Trichloréthylène était de 50 milligrammes par litre.

Pendant 13 jours, l'animal est resté quotidiennement sous la cloche pendant un temps variant entre 1 heure et 1 h. 30; au total, 18 h. 45.

Il a été sacrifié 18 heures après la dernière inhalation. La recherche du toxique dans les tissus ou organes a donné les résultats suivants :

— dans le *sang*, les *poumons*, les *reins*, la *graisse*, nous avons décelé des traces indosables de Trichloréthylène.

— dans le foie, le cerveau, le muscle, les recherches ont été négatives.

De ces expériences, on peut déduire qu'il ne paraît pas y avoir dans l'intoxication chronique par le Trichloréthylène accumulation du produit dans l'organisme.

Les organes ou tissus dans lesquels on est le plus susceptible de retrouver le toxique sont, outre la graisse, les organes ou tissus d'élimination : sang, poumons, reins.

IV. — *Elimination du toxique.*

Le Trichloréthylène inhalé passe dans les poumons, puis dans le sang; la concentration dans ce milieu est naturellement en rapport avec la concentration dans le milieu extérieur. Comment ensuite est-il éliminé ? L'analyse des organes du cobaye B nous fournit des renseignements à ce sujet. En effet, l'animal ayant été sacrifié 18 heures après la dernière inhalation, nous avons retrouvé des traces de Trichloréthylène dans le sang, les poumons, les reins. Il

semble donc que ces deux organes servent d'organes éliminateurs pour le toxique.

On sait que le Chloroforme s'élimine graduellement, sans subir de transformations par les poumons. Par analogie, on peut penser qu'il en est de même pour le Trichloréthylène, et le fait de retrouver dans cet organe des traces du produit plusieurs heures après une inhalation vient appuyer cette opinion.

Outre l'élimination pulmonaire, il y a lieu de tenir compte aussi de l'élimination en nature par les reins et l'urine.

Bruning et Schnetka [25] eurent l'occasion d'analyser l'urine de deux ouvriers qui utilisaient du Trichloréthylène. Ils recueillirent les urines du matin et du soir et y dosèrent le composé par la réaction de Fujiwara après entraînement par la vapeur d'eau. Le tableau suivant reproduit leurs résultats : les quantités de Trichloréthylène sont données pour 100 cm³ d'urine :

Noms	Urines du matin	Urines du soir
	mg.	mg.
B	0,15	1,98
S	0,22	0,38

De ces résultats, il ressort que pour les deux ouvriers les urines du matin renferment des quantités assez voisines de Trichloréthylène, mais nettement inférieures à celles trouvées dans les urines du soir, après travail dans une atmosphère contenant des vapeurs du produit.

Expériences personnelles.

Nous avons étudié l'élimination expérimentale du Trichloréthylène par l'urine. Nous avons utilisé pour cela le cobaye B (p. 116), qui séjournait quotidiennement dans une atmosphère contenant 50 milligrammes de Trichloréthylène par litre. Dès la fin de l'expérience, l'animal était mis pendant 10 minutes au grand air, puis placé dans une cage, et l'urine était recueillie pendant des temps variables. Le dosage

était pratiqué suivant la méthode habituelle après transformation en chlorure d'argent. Auparavant, nous nous sommes assuré que l'urine du cobaye ne contenait aucun produit volatil susceptible de fausser le dosage dans les conditions expérimentales utilisées.

Voici nos résultats :

Durée de séjour du cobaye	Durée de récolte des urines	Volume	Quantité de Tri	Quantité de Tri pour 100 cm³ d'urine
—	—	—	—	—
		cm³	mg.	mg.
1 h. 30	2 h. 30	10	0,96	9,6
1 h. 30	3 h.	12	1,41	11,7
1 h. 30	3 h.	10	1,12	11,2

A ces résultats, nous pouvons ajouter celui concernant le lapin B tué à l'aide de Trichloréthylène dont la vessie renfermait 24 cm³ d'urine contenant 1 mg. 31 de Trichloréthylène, soit 5 mg. 4 dans 100 cm³.

Ces résultats, venant confirmer ceux de Bruning et Schnetka pour l'urine humaine, prouvent bien qu'une partie du Trichloréthylène inhalé est éliminé en nature par les reins et qu'on le retrouve dans l'urine excrétée.

Vitesse de disparition dans le sang.

Nous avons choisi comme animal d'expérience le lapin. L'animal était amené jusqu'à l'anesthésie légère. A ce moment, on lui prélevait du sang à la veine marginale de l'oreille afin d'établir le taux en Trichloréthylène. La même opération était renouvelée après quelque temps.

Pour effectuer commodément nos prises de sang, nous avons utilisé un dispositif que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Servantie, à qui nous tenons à exprimer ici nos remerciements.

Ce dispositif, très pratique, est constitué par une boîte métallique oblongue, à doubles parois, dans laquelle on place

le lapin. Le couvercle est à glissière et est muni d'un orifice à guillotine pour laisser passer la tête de l'animal. Avant de faire la prise de sang, on remplit d'eau tiède la double paroi de la boîte; on renverse celle-ci, qui repose alors sous son petit côté. Le lapin étant immobilisé, la tête en bas, et l'eau tiède activant le rythme circulatoire, le sang jaillit très facilement dès qu'on pique la veine marginale de l'oreille.

Les prises de sang étaient de l'ordre de 10 cm³ environ.

Voici nos résultats exprimés pour 100 cm³ de sang :

Première expérience :

Taux du Trichloréthylène dans le sang :

au moment de l'anesthésie, 11 mg. 9 %;
après 1 h. 45, 3 mg. 8 %;

Deuxième expérience :

Taux du Trichloréthylène dans le sang :

au moment de l'anesthésie, 11 mg. 4 %;
après 4 h. 45, 2 mg. 3 %.

De ces chiffres, on déduit que l'élimination du sang est d'abord rapide et atteint, après 1 h. 45, 77 % du taux anesthésique. L'élimination se ralentit ensuite et, après 4 h. 45, elle n'est que de 80 %.

De ces expériences, il résulte également que l'examen d'un sang ou des urines dans les deux ou trois premières heures au plus qui suivent l'entrée en narcose peut permettre d'affirmer que le sujet examiné a inhalé un dérivé halogéné du type du Trichloréthylène.

V. — *Stabilité dans le cadavre. Résistance à la putréfaction.*

Le Trichloréthylène, en dépit de sa volatilité, résiste-t-il aux phénomènes de la putréfaction et peut-il se retrouver dans les organes au bout de plusieurs jours ou même de plu-

sieurs semaines ? Cette question est fort importante du point de vue médico-légal, et on a cherché à la résoudre pour d'autres composés volatils, notamment le chlorure d'éthyle et le chloroforme. Pour ces deux anesthésiques, l'expérience a prouvé que plusieurs semaines après la mort on pouvait les déceler dans les viscères, et ce vraisemblablement à cause de leur grande affinité pour les graisses et les lipoïdes.

En est-il de même pour le Trichloréthylène ?

Bruning et Schnetka [25] tuèrent un rat à l'aide du Trichloréthylène et ne firent l'analyse que sept jours après. Néanmoins, la réaction de Fujiwara leur permit de mettre en évidence le toxique dans les distillats provenant du traitement de la totalité des organes.

Expériences personnelles.

Nos expériences ont porté sur les parties d'organes des lapins A et B que nous avions intoxiqués en vue de rechercher la localisation du composé. Lors de l'autopsie, une partie des organes avait été prélevée. Ils furent abandonnés pendant plusieurs semaines à la température du Laboratoire, puis analysés par la méthode habituelle, en vue de la recherche du Trichloréthylène. Les résultats de nos expériences sont contenus dans les tableaux suivants :

Lapin A. — Sacrifié le 26 mai 1936. Viscères analysés du 11 au 14 août 1936, soit après 78 jours.

Organe ou tissu	Poids analysé	Teneur en Tri pour 100 g. d'organes à l'autopsie	Teneur en Tri pour 100 g. d'organes après 78 jours
		mg.	mg
Cerveau	5 g.	116,8	0
Graisse	10 g.	75,1	2,38
Poumons	8 g.	40,7	0
Foie	20 g.	61,3	0
Reins	6 g.	37,5	0
Muscle	20 g.	14,2	0
Sang	40 cm³	27,6 (p. 100 cm³)	0

Lapin B. — Sacrifié le 25 juin 1936. Viscères analysés du 18 au 21 août 1936, soit après 55 jours.

Organe ou tissu	Poids analysé	Teneur en Tri pour 100 g. d'organes à l'autopsie	Teneur en Tri pour 100 g. d'organes après 55 jours
		mg.	mg.
Cerveau	5 g.	39,4	0
Graisse	8 g.	109,6	7,61
Poumons	11 g.	21,9	0
Foie	20 g.	25,6	0
Reins	11 g. 5	14,3	0
Muscle	20 g.	5,1	0
Sang	35 cm^3	17,5 (p. 100 cm^3)	0

Comme le chloroforme et le chlorure de méthyle, le Trichloréthylène se fixe fortement sur les graisses et on peut l'y retrouver plus de 2 mois 1/2 après la mort.

CHAPITRE IV

LA TOXICITE DU TETRACHLORETHANE

L'action toxique du Tétrachloréthane est connue depuis longtemps. Dès 1913, il avait produit 10 cas d'intoxication grave en Prusse, mais c'est surtout en Angleterre qu'en 1914 on dénonça son danger. A cette époque, en effet, on put réunir 70 cas d'intoxication dont 12 mortels chez des ouvriers utilisant un vernis à base de Tétrachloréthane pour l'enduisage des ailes d'avions. En France, vers la même époque, M. Frois [6], qui rapporte les chiffres précédents, a trouvé d'autres cas indiscutables, dont un mortel chez une jeune fille. L'analyse des viscères de cette dernière a permis de déceler le toxique. Aussi, dès 1915, l'usage des vernis spéciaux à base d'acétylcellulose dissous dans le Tétrachloréthane était-il proscrit dans les fabriques de masques à gaz et les ateliers d'enduisage d'ailes d'avions. En 1914, en Allemagne, furent signalés 25 cas d'empoisonnements dont 4 mortels [44].

Enfin, l'emploi du Tétrachloréthane dans la fabrication des perles artificielles a donné naissance à une affection, pouvant aller jusqu'à une issue fatale, que N. Fiessinger a décrite sous le nom d' « Ictère des perlières ».

Les perles artificielles sont formées d'une petite boule de verre sur laquelle est appliqué de l' « essence d'Orient », liqueur ammoniacale contenant en suspension une matière nacrée qui se trouve à la base des écailles d'ablettes avec,

comme support, un vernis au collodion à base de Tétrachloréthane. Les perles montées sur une tige de fer sont piquées dans de la cire étendue sur une planchette en bois. L'ouvrière préposée au trempage plonge alors toutes les perles d'une planchette dans le vernis, mais, pendant cette opération, son visage est près du récipient contenant le liquide, et elle respire forcément les vapeurs que le toxique émet à la température ordinaire.

Dans la majorité des cas que nous venons de rapporter, l'action toxique du solvant se manifestait après des séjours répétés dans une atmosphère chargée de ses vapeurs. Nous allons donc étudier particulièrement :

I. L'intoxication chronique par le Tétrachloréthane; puis, comme pour le Trichloréthylène :

II. La localisation du toxique dans l'organisme;

III. L'élimination;

IV. La stabilité dans les cadavres.

I. — *Intoxication chronique.*

A. — Intoxication chronique humaine.

Charbonnier [45] et P. Brunet [46], dans leurs thèses, ont rapporté neuf cas d'intoxication par le Tétrachloréthane observés en France depuis 1915. Sept de ces cas se rapportent à des ouvrières perlières, et les deux autres à une ouvrière et un ouvrier qui manipulaient des colles ou vernis à base de Tétrachloréthane. L'âge des malades variait de 16 à 46 ans; cinq d'entre eux moururent.

Chez l'ensemble des malades, les troubles apparurent entre 8 jours et 5 mois de travail dans l'atmosphère nocive.

L'intoxication évolue de la façon suivante : au début, on observe des maux de tête, des étourdissements et des troubles digestifs : perte d'appétit, nausées, vomissements. On note aussi de l'asthénie. Ces phénomènes durent de 3 à

4 jours et peuvent s'arrêter là. Mais, souvent, l'ictère fait son apparition. Il peut être bénin ou grave :

1° Ictère bénin. — C'est heureusement le plus fréquent. Il présente les caractères de l'ictère bénin typique. Il peut être dissocié. La maladie évolue alors favorablement.

2° Ictère grave. — Les vomissements persistent habituellement et peuvent être associés à de la diarrhée. Souvent, en peu de jours, on voit apparaître des signes de dépression nerveuse : asthénie, puis stupeur, confusion mentale ou délire. Des hémorragies à sièges variés viennent compléter le tableau de l'ictère grave : purpura, hématémèse. Le malade tombe dans le coma parfois dès le cinquième jour, plus souvent moins rapidement, et une issue fatale peut se produire.

En dehors des susceptibilités individuelles et des causes prédisposantes (alcoolisme), il semble exister une sorte d'anaphylaxie dans les intoxications par le Trétrachloréthane : on a observé, en effet, qu'une atteinte même légère sensibilisait le malade, qui, dès la reprise du travail, faisait une chute grave.

A côté de l'action élective du Trétrachloréthane sur le foie, qui se manifeste par un ictère, MM. Leri et Breitel [47] ont signalé également son action sur le système nerveux. Ils observèrent deux ouvrières perlières qui étaient exposées chaque jour, pendant une dizaine d'heures, aux vapeurs toxiques; en outre, avant d'employer le vernis, elles le filtraient à travers un linge et en avaient les mains couvertes. Dans ces cas particuliers, on peut donc envisager, en dehors de l'absorption par la voie respiratoire, l'absorption par la voie cutanée.

En se basant sur les phénomènes qu'ils observèrent chez ces deux malades, MM. Léri et Breitel ont décrit une symptomatologie spéciale à la polynévrite par le Tétrachloréthane : « L'affection est souvent rapide et se manifeste par une paralysie portant de façon prédominante sur les interosseux des pieds et des mains, accompagnée d'une hypoesthésie sur le

territoire des filets terminaux des rameaux interosseux des doigts et des orteils, spécialement sur leurs faces palmaires et plantaires.

» On observe des fourmillements, des engourdissements, mais pas de phénomènes douloureux.

» Les réflexes tendineux peuvent être tous abolis. Le réflexe pharyngé et le voile du palais sont touchés précocement (enrouement). La guérison semble très lente, même après que les malades ont été éloignés des vapeurs de Tétrachloréthane. »

B. — Intoxication chronique expérimentale.

P. Brunet [46] rapporte dans sa thèse des essais d'intoxication expérimentale effectués sur des souris et des cobayes.

Première série d'expériences.

Chaque matin, quatre souris blanches étaient mises sous une cloche en verre de 17 litres en présence des vapeurs dégagées d'une boîte de Pétri contenant 10 à 20 cm^3 de Tétrachloréthane. La durée de contact était de 1 heure à 1 h. 30, et il s'évaporait pendant ce laps de temps au maximum 1 cm^3 5 de solvant. Les souris devenaient souvent somnolentes au bout de 30 minutes. Au bout de 1 h. 30, certaines étaient dans le coma et présentaient des mouvements saccadés des pattes lorsqu'on les remettait à l'air libre. De plus, elles titubaient et versaient sur le train postérieur.

Pour quelques animaux, il semble qu'au bout d'un certain temps une accoutumance se soit produite : deux souris neuves de 32 et 30 grammes se montrèrent moins résistantes que deux autres de 35 et 25 grammes qui avaient déjà subi 19 h. 30 d'inhalation.

Après 10 heures de séjour dans la cloche, les souris maigrissent, perdent l'appétit, ont le poil hérissé. Les urines contiennent des pigments biliaires et les matières sont déco-

lorées. Si on les sacrifie, on trouve le péritoine coloré en jaune et le foie muscade.

Les souris exposées plus longtemps au toxique (jusqu'à 28 inhalations) ont des lésions d'hépatite plus profondes. L'ictère est plus grave, le foie est jaunâtre, et histologiquement on observe une dégénérescence parenchymateuse centro-globulaire avec vacuolisation graisseuse et des phénomènes de régénération caryocinétique très actifs dans la zone moyenne.

Deuxième série d'expériences.

Une souris placée pendant 1 heure matin et soir dans un cristallisoir contenant un godet plein de vernis au Tétrachloréthane meurt au bout de 4 jours.

Troisième série d'expériences.

Un cobaye reçoit sous la peau une injection quotidienne de 0 cm³ 5 de Tétrachloréthane. Il meurt le quatrième jour. A l'autopsie, le foie est jaune et en état de dégénérescence.

Quatrième série d'expériences.

Un cobaye de 600 grammes est placé dans une cloche en verre traversée par un courant d'air chargé de vapeurs de Tétrachloréthane (le dispositif est décrit dans la *Chimie toxicologique* de Ogier et Kohn-Abrest, t. 1, p. 387). Le débit est de 25 litres-heure et la concentration en toxique de 40 milligrammes par litre. Voici ce qu'on observe :

Au bout de :

1 minute, agitation;
3 minutes, somnolence très marquée;
7 minutes, narcose;
40 minutes, narcose assez profonde;
1 heure, narcose très profonde.

L'animal, rendu libre, reste inerte pendant plusieurs minutes, puis se ranime légèrement, perd l'équilibre, et reprend son allure normale après 2 heures.

Charbonnier [45] rapporte également les résultats des expériences effectuées par W. H. Willcox, en 1914, en Angleterre. Cet expérimentateur opéra sur des rats qu'il exposa aux vapeurs de Tétrachloréthane. Il observa de la somnolence. Au bout de 6 jours, les animaux furent sacrifiés : les téguments étaient colorés en jaune et le foie en état de dégénérescence graisseuse.

En 1919, Willcox reprit ses expériences sur des rats et constata le fort pouvoir anesthésique des vapeurs de Trétrachloréthane et la lenteur que les animaux mettent à retrouver leur état normal après la suppression de l'atmosphère toxique.

Expériences personnelles.

Nous avons pratiqué l'intoxication chronique sur deux cobayes en vue de rechercher la localisation du toxique dans l'organisme :

Cobaye D. — Femelle. Poids, 810 grammes.

A séjourné pendant 16 h. 50, en 13 jours, dans une cloche en verre dont l'air contenait 20 milligrammes de toxique par litre. La durée de chaque séjour quotidien était de 1 heure à 1 h. 30.

Le dispositif utilisé était le même que pour le Trichloréthylène.

Mis en présence de l'atmosphère toxique, l'animal commençait à larmoyer et à se gratter le nez avec les pattes. Au bout de 10 minutes environ, il tombait en narcose légère, et au bout de 20 minutes en narcose profonde.

Revenu à l'air libre, il mettait de 15 à 20 minutes pour se ranimer. Il manifestait une perte d'équilibre et une légère parésie du train postérieur empêchant la marche normale.

L'animal fut sacrifié 24 heures après la dernière inhalation. Il pesait 895 grammes, soit 85 grammes de plus qu'au début de l'opération. Cet accroissement provenait du développement des fœtus. L'autopsie révéla, en effet, la présence de 4 fœtus, normalement constitués et ayant atteint presque leur complet développement. Pour ce qui est des organes, le foie était entièrement décoloré, les poumons très hyperémiés, le cerveau légèrement.

Cobaye E. — Femelle. Poids, 810 grammes.

A séjourné pendant 15 h. 55, pendant 9 jours, dans une atmosphère de Tétrachloréthane. La concentration de l'air en toxique était de 30 milligrammes par litre durant les 5 premiers jours et de 40 milligrammes par litre les derniers jours. La durée des séjours quotidiens dans la cloche était de 1 h. 15 à 2 h. 15.

Dès le contact avec le toxique, l'animal, comme le précédent, larmoyait et se grattait le nez. Puis la narcose apparaissait progressivement et devenait profonde entre 10 et 15 minutes.

Remis à l'air libre, l'animal restait étendu. Souvent il poussait de petits cris et présentait des mouvements convulsifs de tout le corps. Il reprenait mouvement environ après 1 heure; mais la marche devenait pénible, du fait d'une parésie marquée du train postérieur.

Abandonné un samedi soir à 17 heures, après un séjour de 1 heure dans la cloche, et complet rétablissement, l'animal fut trouvé mort dans sa cage le lundi matin à 8 heures. Il ne pesait plus que 575 grammes; la perte de poids en 9 jours était donc de 235 grammes.

A l'autopsie, tous les organes étaient hyperémiés; les poumons, notamment, présentaient des taches brunes. Le foie était entièrement décoloré et avait un aspect réticulé. L'utérus renfermait un fœtus dont le développement semblait normal.

Enfin, en vue de rechercher la localisation dans les organes dans l'intoxication massive par le Tétrachloréthane, nous avons tué deux lapins en les forçant à respirer les vapeurs du solvant qui imprégnaient un tampon de coton :

Au premier lapin, du poids de 2 kg. 100, l'anesthésie totale avec perte du réflexe cornéen fut atteinte en 5 minutes. L'animal mourut en 20 minutes, après une anesthésie calme.

Avec le deuxième lapin, du poids de 2 kg. 900, l'anesthésie fut calme. La mort survint en 45 minutes. Les narines laissaient écouler un mucus sanguinolent dont l'origine était due vraisemblablement à une irritation de la muqueuse.

En résumé, les faits expérimentaux sont en accord avec ce que l'on observe dans l'intoxication humaine par le Tétrachloréthane. En premier lieu se manifeste son action narcotique, plus faible que pour le Trichloréthylène, mais aussi plus durable à cause de son point d'ébullition élevé. De plus,

il est irritant pour les muqueuses. Si l'action du toxique est prolongée, on observe alors des troubles gastriques et une action élective sur le foie se manifestant par l'apparition d'un ictère bénin ou grave. Dans ce dernier cas, une issue fatale est à craindre pour le malade. Une action particulière sur le système nerveux, se manifestant par des phénomènes polynévritiques, a enfin été signalée.

Mais dans l'intoxication par le Tétrachloréthane, la quantité de produit mise en jeu n'est pas le seul facteur entrant en ligne de compte; il faut tenir compte de la prédisposition individuelle qui semble augmenter après une atteinte bénigne due au toxique.

Quelles sont les doses toxiques ? D'après Lehmann [34] et pour le chat, une dose de 10 milligrammes par litre amène la narcose en 45-60 minutes, et une dose de 30-60 milligrammes en 5-10 minutes.

D'après nos observations sur le cobaye, une dose de 30-40 milligrammes par litre, inhalée pendant 1 h. 15 à 2 h. 15 par jour, a amené la mort de l'animal en 9 jours. Pour l'homme, d'après Kohn-Abrest [5], une teneur de quelques milligrammes par litre d'air constitue une atmosphère « insalubre, sinon dangereuse ». Enfin, Brunet [46] indique 1 mg. comme concentration maximum par litre d'air.

II. — *Localisation du toxique.*

Comme pour le Trichloréthylène, nous avons étudié la localisation du toxique dans l'organisme :

1° Chez le lapin, dans le cas de l'intoxication aiguë;
2° Chez le cobaye, dans le cas de l'intoxication chronique.

1° *Localisation dans l'intoxication aiguë.*

Nous avons utilisé deux lapins auxquels nous avons fait inhaler des vapeurs de Tétrachloréthane jusqu'à ce que mort s'ensuive. Aussitôt après, les animaux étaient autopsiés et les organes prélevés et pesés. Une partie était conservée en

vue de rechercher la résistance du toxique à la putréfaction. L'autre partie était placée dans une solution d'acide tartrique et conservée dans un endroit frais en attendant d'être analysée (3 jours au maximum).

La recherche et le dosage du Tétrachloréthane étaient pratiqués séparément sur chaque organe ou tissu préalablement réduit en pulpe fine au sein même de la solution tartrique. La méthode employée était celle au chlorure d'argent, déjà décrite.

Lapin C. — Poids, 2.100 grammes. Mort en 20 minutes, après anesthésie calme. La répartition du toxique dans les organes ou tissus était la suivante :

Organe ou tissu	Poids de l'organe	Teneur de chaque organe en Tétra	Tétra par 100 g. d'organe ou tissu
	g.	mg.	mg.
Sang	»	3,36 dans 10 cm³.	33,6 par 100 cm³.
Cerveau	8	4,32	54
Poumons	11,5	1,20	10,5
Foie	59	18,5	31,5
Cœur	5,5	2,31	42
Reins	13	2,27	17,5
Rate	1,7	0,103	6,1
Graisse (lombes)	»	3,15 dans 3 g.	103
Muscle	»	1,78 dans 10 g.	17,8

L'animal était pauvre en graisse. Nous n'avons pu en prélever que 3 grammes dans les lombes. Elle manquait autour des reins.

Lapin D. — Poids, 2.900 grammes. Mort en 45 minutes.

A l'autopsie, l'animal s'est révélé comme très gras. La vessie contenait 87 cm³ d'urine, que nous avons prélevés.

Organe ou tissu	Poids de l'organe	Teneur de chaque organe en Tétra	Tétra par 100 g. d'organe ou tissu
	g.	mg.	mg.
Sang	»	3,04 dans 10 cm³.	30,4 dans 100 cm³.
Cerveau	10	4,65	46,5
Poumons	19	1,14	6
Foie	66	25,2	38,3
Cœur	9,5	3,44	36,3
Reins	19	5,45	28,7
Rate	4	0,38	9,5
Graisse (des reins)	»	2,31 dans 9 g.	24,3
Muscle	»	1,47 dans 10 g.	14,7
Urine	»	1,68 dans 20 cm³.	8,4 dans 100 cm³.

De ces chiffres, il résulte que, dans l'intoxication aiguë par le Tétrachloréthane, tous les organes ou tissus contiennent ce composé; les poumons et le tissu musculaire en contiennent le moins. En tête des plus riches arrivent le cerveau et le tissu adipeux.

Le tissu musculaire cardiaque retient plus de toxique que le tissu musculaire strié ordinaire.

Ces résultats sont identiques à ceux obtenus pour le Trichloréthylène.

2° *Localisation dans l'intoxication chronique.*

Nous avons utilisé des cobayes qui ont été intoxiqués quotidiennement à l'aide du dispositif que nous avons décrit à propos de l'intoxication chronique par le Trichloréthylène. Le traitement des organes et la marche de l'analyse étaient également identiques.

Cobaye D. — Femelle gravide. Poids, 810 grammes.

A séjourné pendant 16 h. 50 en 13 jours dans une atmosphère contenant 20 milligrammes de Tétrachloréthane par litre d'air. La durée des séjours quotidiens était de 1 heure à 1 h. 30.

Sacrifié 24 heures après la dernière inhalation par section de la carotide. L'utérus contenait 4 fœtus : l'un d'eux a été conservé pour être analysé.

Les organes et tissus suivants ont été analysés en vue de la recherche du Tétrachloréthane : sang, graisse, muscle, poumons, foie, reins, cerveau, cœurs, auxquels il faut ajouter un fœtus.

Seule l'analyse du foie, pratiquée sur la totalité de l'organe (43 grammes), nous a permis de déceler des *traces indosables* du toxique.

Cobaye E. — Femelle. Poids, 860 grammes.

A séjourné sous la cloche pendant 15 h. 55 en 9 jours. La durée des séjours quotidiens était de 1 h. 15 à 2 h. 15. Ces derniers étaient fractionnés.

La concentration du toxique dans l'atmosphère était de 30 milligrammes par litre durant les 5 premiers jours et de 40 milligrammes par litre pendant les derniers.

Abandonné le samedi 12 septembre 1936, à 17 heures, après la dernière inhalation, l'animal fut trouvé mort le lundi suivant à 8 heures. Son cadavre était raide. Il ne pesait plus que 575 grammes.

Les organes et le fœtus que contenait l'utérus furent prélevés et analysés sans délai :

Organe ou tissu	Poids de l'organe	Teneur de l'organe en Tétra	Tétra dans 100 g. d'organe
	g.	mg.	mg.
Poumons	7	0,33	4,71
Foie	45	4,03	8,95
Cœur	3	Traces indosables	»
Cerveau	4	Traces indosables	»
Reins	10	0,50	5
Graisse	»	2,05 dans 3 g.	68,3
Fœtus	42	6,63	15,7

Le sang étant coagulé et réparti dans les organes, nous n'avons pu en prélever suffisamment pour faire un dosage.

De nos expériences, il résulte que, dans l'intoxication chronique par le Tétrachloréthane, le toxique semble avoir une affinité particulière pour le foie (Cobaye D), d'où il est éliminé en dernier lieu. Cela expliquerait l'action intense qu'il exerce sur cet organe.

Si l'on ne peut tirer tous les enseignements possibles des chiffres obtenus pour le Cobaye E, du fait de sa fin prématurée, on peut toutefois noter qu'en dehors du tissu adipeux, c'est le foie qui renferme le plus de toxique. Viennent ensuite les organes éliminateurs : reins et poumons.

Il y a lieu également de remarquer le passage du poison de la mère au fœtus.

III. — *Elimination du toxique.*

Il est logique de penser que, comme le Chloroforme et le Trichloréthylène, le Tétrachloréthane s'élimine en nature : partie par les poumons et partie par les reins; le toxique a, en effet, été retrouvé en notables proportions dans ces organes chez le Cobaye E.

Toutefois, l'élimination du toxique doit être plus lente, du fait de son point d'ébullition élevé (145° 5).

Nous avons étudié particulièrement l'élimination rénale et recherché le Tétrachloréthane dans l'urine dans les mêmes conditions que le Trichloréthylène.

Nous avons utilisé pour cela les Cobayes D et E, qui séjournaient dans des atmosphères contenant 20 et 40 milligrammes de toxique par litre. Au sortir de la cloche, l'animal était exposé au grand air pendant 15 minutes environ, puis placé dans une cage en vue de la récolte de l'urine.

Le tableau suivant exprime les résultats obtenus :

Cobaye	Durée de séjour du cobaye	Durée de récolte des urines	Volume	Quantité de Tétra	Quantité de Tétra pour 100 cm³ d'urine
—	—	—	—	—	—
			cm³	mg.	mg.
D	1 h. 15	4 h.	14	0,252	1,8
D	1 h. 20	4 h. 30	20	0,52	2,6
E	1 h.	4 h. 30	22	0,858	3,9
E	1 h. 15	4 h.	17	0,578	3,4

A ces résultats, nous pouvons ajouter celui concernant le lapin D (p. 130), dont la vessie renfermait 87 cm³ d'urine : la concentration en toxique était de 8 mg. 4 dans 100 cm³.

Ces résultats prouvent bien qu'une partie du Tétrachloréthane inhalé est éliminée par les reins et se retrouve dans l'urine. Mais l'élimination est moins rapide que pour le Trichloréthylène.

Vitesse de disparition dans le sang.

Nous avons opéré sur des lapins dans les mêmes conditions que pour le Trichloréthylène. Après avoir amené les animaux à l'anesthésie, les prises de sang, de l'ordre de 10 cm³ environ, étaient effectuées à la veine marginale de l'oreille.

Voici nos résultats exprimés pour 100 cm³ de sang :

Première expérience :

Taux du Tétrachloréthane dans le sang :

au moment de l'anesthésie, 7 mg. 6 %;
après 3 h. 20, 4 mg. 9 %;
après 6 h. 05, 2 mg. 1 %.

Deuxième expérience :

Taux du Tétrachloréthane dans le sang :

au moment de l'anesthésie, 4 mg. 7 %;
après 5 h. 10, 0 mg. 93 %.

Le Tétrachloréthane est donc éliminé du sang beaucoup plus lentement que le Trichloréthylène. Dans notre première expérience, 36 % ont été éliminés en 3 h. 20 et 73 % en 6 h. 05; dans la deuxième, 81 % ont disparu en 5 h. 10.

Ces chiffres et ceux trouvés pour l'urine confirment le caractère de lenteur qui caractérise l'élimination du Tétrachloréthane de l'organisme.

De ces expériences, il découle également que l'examen du sang ou des urines, dans les 4 premières heures au plus qui suivent l'entrée en narcose, peut permettre d'affirmer que le sujet examiné a inhalé un dérivé halogéné du type du Tétrachloréthane.

IV. — *Stabilité dans le cadavre. Résistance à la putréfaction.*

Nos recherches ont porté sur les organes des lapins C et D, tués à l'aide de Tétrachloréthane en vue de rechercher la localisation du toxique dans l'organisme. Une partie de ces organes a été conservée pendant plusieurs semaines sans précautions spéciales, à la température du Laboratoire, et la recherche du Tétrachloréthane a été ensuite pratiquée suivant la méthode habituelle.

Lapin C. — Sacrifié le 4 juin 1936. Viscères analysés du 24 au 26 août, soit après 81 jours.

Le toxique a été recherché dans : le sang, le cerveau, le foie, les poumons, les reins, le cœur, le tissu musculaire; toutes les recherches ont été négatives.

A l'autopsie, nous n'avions pas pu prélever suffisamment de graisse pour pouvoir en conserver.

Lapin D. — Sacrifié le 9 juin 1936. Viscères analysés du 27 au 29 août, soit après 78 jours.

Les recherches dans le sang, les poumons, le foie, les reins, le cœur, le tissu musculaire, ont été négatives.

Par contre, dans 10 grammes de graisse, nous avons décelé 0 mg. 462 de Tétrachloréthane, soit 4 mg. 62 pour 100 grammes de tissu. A la mort de l'animal, ce même tissu en contenait 24 mg. 3 %.

En résumé, le Tétrachloréthane, comme le Trichloréthylène, se fixe fortement sur le tissu adipeux, dans lequel on peut l'y retrouver plusieurs semaines après la mort (dans notre cas particulier, 11 semaines).

CHAPITRE V

TOXICITE COMPAREE DES PRINCIPAUX SOLVANTS INDUSTRIELS

Outre le Trichloréthylène et le Tétrachloréthane, les principaux solvants industriels sont :

1° Le benzène et ses homologues supérieurs;
2° Les essences minérales;
3° Les dérivés chlorés du méthane, Chloroforme et Tétrachlorure de carbone.

Afin de pouvoir établir une comparaison entre les toxicités relatives de ces composés, passons rapidement en revue les données acquises sur leur nocivité.

I. — *Benzène et homologues.*

Le benzinisme professionnel est reconnu en France et rentre dans le cadre de la loi du 1er janvier 1931 concernant les maladies professionnelles à déclaration obligatoire.

La toxicité du benzène est, en effet, devenue un fait pratique. De 1925 à 1935, on a enregistré : en Allemagne, 127 intoxications dont 15 mortelles, et, en Angleterre, 144 dont 10 mortelles.

Entre autres cas constatés en France, nous rapporterons simplement ceux très significatifs signalés par MM. Heim de Balzac et Agasse-Lafont [48] : ces auteurs ont observé, en 1933, dans une usine où l'on employait un adhésif à base de caoutchouc solubilisé dans la benzine cristallisable, 40 cas

de purpura, dont 6 mortels, sur un effectif de 120 travailleurs.

P. Brunet [46], dans sa thèse, rapporte également 7 cas d'intoxication, dont 4 mortels.

Les troubles occasionnés par l'intoxication benzénique sont :

a) Des troubles gastro-intestinaux avec vomissements répétés, des polynévrites des membres inférieurs, des troubles oculaires (névrite optique), de l'ictère, du purpura hémorragique et de l'anémie progressive avec leucopénie et mononucléose dans l'intoxication chronique;

b) Des phénomènes ébrieux suivis de narcose, de convulsions et de coma dans l'intoxication aiguë par doses massives. La mort peut survenir dans le coma.

Le benzène brut ou benzol, le xylène, le toluène, entraînent les mêmes accidents.

Doses toxiques. — D'après Kohn-Abrest [49] [50], à une concentration de 100 milligrammes par litre d'air, les vapeurs de benzine entraînent des phénomènes d'intoxication aiguë chez l'homme et des phénomènes d'intoxication lente au-dessous de cette dose. La concentration toxique minima semble être 10 milligrammes par litre : « A doses plus faibles, il est bien moins démontré que le benzène produise de l'intoxication chronique à forme de maladies mortelles. Cependant, cette forme existe, bien qu'extrêmement rare, mais elle est sans doute facilitée par des prédispositions particulières. » (Kohn-Abrest.)

Toutefois, tout atelier dans lequel l'odeur de benzine est nettement perceptible, c'est-à-dire qui en contient plus de 1 milligramme par litre d'air, doit être considéré comme insalubre pour les ouvriers qui y travaillent journellement.

Pour Douris [51], la dose toxique de benzène est de 15 milligrammes par litre d'air. R. Fabre [52] note qu'à cette dose on éprouve au bout d'un certain temps une sensation de fatigue et de la confusion mentale.

En définitive, il semble qu'on puisse considérer comme

dose nettement toxique pour l'homme une dose de 10 milligrammes de benzine par litre d'air, mais même une concentration de 1 milligramme ne saurait être, à la longue, considérée comme inoffensive.

Les benzols sont évidemment plus toxiques du fait de leurs impuretés. Quant au toluène et au xylène, ils sont respectivement 2/5 et 1/5 plus toxiques, et 3/5 et 4/5 plus narcotiques que le benzène [52].

II. — *Essences minérales.*

Ce sont les produits légers provenant de la distillation fractionnée des pétroles; ils sont constitués par des mélanges non définis de carbures forméniques.

Kohn-Abrest [53] indique que l'action narcotique de ces produits est bien plus faible que celle de la benzine. Quant à leur toxicité, elle peut être évaluée au 1/10 de celle de cette dernière. La dose toxique est donc voisine de 100 milligrammes par litre. Une atmosphère très chargée en essence de pétrole, c'est-à-dire en contenant 100 milligrammes par litre, ne produirait une action narcotique qu'au bout de quelques heures.

III. — *Dérivés chlorés du méthane.*

Chloroforme. — Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que dans l'anesthésie par le Chloroforme, la concentration de ce composé dans l'air ne doit pas dépasser 100 milligrammes par litre, et que des atmosphères qui en contiennent de 2,5 à 3 fois plus risquent d'entraîner des accidents graves pour le patient.

Au point de vue de l'hygiène industrielle, les atmosphères contenant plus de 10 milligrammes par litre de Chloroforme seraient susceptibles, d'après Kohn-Abrest [54], d'entraîner des phénomènes d'intoxication chronique se manifestant par des troubles hépatiques graves chez les ouvriers y séjournant pendant 15 jours, à raison de 6 à 8 heures par jour. Ce même

auteur pense même qu'une teneur en Chloroforme de 1 à 2 milligrammes par litre ne serait pas indifférente au bout de quelques mois.

Tétrachlorure de carbone. — Nous avons vu dans la deuxième partie de notre travail que Lehmann [34] tenait ce composé comme le moins toxique de la série des solvants halogénés, 2,2 fois moins que le chloroforme.

Cependant, il n'est pas dénué de toxicité, comme l'a montré P. Dervillée [55]. Ses recherches expérimentales sur l'animal (cobayes, lapins) montrent que l'inhalation de Tétrachlorure de carbone peut entraîner une action mortelle si l'intoxication est massive, par un processus de congestion œdémateuse des poumons comparable à celui réalisé par les gaz suffocants. Dans les cas où l'inhalation est répétée pendant plusieurs jours, il y a apparition d'un syndrome d'hépato-néphrite comparable à celui que l'on observe par suite de l'administration du Tétrachlorure de carbone par voie digestive.

Des intoxications ont été relevées chez des ouvriers qui utilisaient du Tétrachlorure de carbone au cours de leur travail; toutefois, comme le montre l'observation suivante, il semble que la prédisposition individuelle doive entrer pour une bonne part en ligne de compte.

MM. Pagniez, Plichet et Koang [58] rapportent le cas d'un ouvrier qui avait été exposé aux vapeurs de Tétrachlorure de carbone en même temps que deux autres personnes. L'évolution de la maladie fut différente chez les trois sujets.

Chez cet ouvrier, l'intoxication débuta, 24 heures après l'inhalation des vapeurs du composé, par des vomissements alimentaires de couleur rouille et une diarrhée incessante. Trois jours après, ces accidents firent place à une oligurie et un œdème, qui se généralisa peu à peu, de sorte que, dix jours après le début de la maladie, il fut nécessaire de transporter le malade à l'hôpital, où l'on diagnostiqua un œdème aigu du poumon. Après un traitement convenable, tout rentra

dans l'ordre, et le malade sortit guéri au bout de trois semaines.

Son camarade a présenté presque en même temps que lui des accidents analogues : oligurie et œdèmes. Le 26 avril, il était en complète anurie, avec une infiltration généralisée et un œdème aigu du poumon. Il a été transporté à l'hôpital, mais, malgré l'intervention énergique de l'interne de garde, les accidents persistèrent et la mort survint 24 heures après l'admission.

Quant au troisième sujet, le patron des deux ouvriers, qui travailla plus longtemps qu'eux dans l'atmosphère délétère, il n'a présenté aucun symptôme d'intoxication.

Voici, d'autre part, d'après R. Fabre [56], un tableau de toxicité comparée du Chloroforme et du Tétrachlorure de carbone :

Effet produit	Concentration de CCl^4 en mg. par litre	Concentration de $CHCl^3$ en mg. par litre
Mortel en 1/2 h.-1 heure.....	400-500	200
Dangereux en 1/2 h.-1 heure.....	150-200	75
Supportable 1/2 h.-1 heure.....	60- 80	30-40
Actif après plusieurs heures.....	10	20-30

Enfin, d'après M. Frois [6], une atmosphère renfermant 15 milligrammes de Tétrachlorure de carbone par litre provoque de la narcose, de la céphalée, des vomissements.

Dérivés chlorés de l'acétylène.

Considérons maintenant les dérivés chlorés-acétyléniques et reportons-nous au tableau dressé par Lehmann (p. 78) des « Toxicités ménagées » relatives de ces différents composés, tableau dans lequel le Tétrachlorure de carbone est pris comme unité. On a :

Tétrachlorure de carbone	1
Perchloréthylène	1,6
Trichloréthylène	1,7
Dichloréthylène	1,7
Chloroforme	2,2
Pentachloréthane	6,2
Tétrachloréthane	9,1

En faisant abstraction des dérivés du méthane, on voit que les dérivés de l'éthane sont nettement plus toxiques que ceux de l'éthylène. Etudions en détail ces deux groupes de composés :

Dérivés de l'éthane. — Le Pentachloréthane et le Tétrachloréthane sont respectivement 6,2 et 9,1 fois plus toxiques que le Tétrachlorure de carbone. En prenant comme chiffres de toxicité humaine ceux attribués par R. Fabre [56] à ce dernier composé, on a :

Effet produit	Concentration de Pentachloréthane en mg. par litre	Concentration de Tétrachloréthane en mg. par litre
Mortel en 1/2 h.-1 heure.....	64,5-80,6	44 -55
Dangereux en 1/2 h.-1 heure.....	24,2-32,2	16,5-22
Supportable 1/2 h.-1 heure.....	9,6-13	6,6- 8,8
Actif après plusieurs heures.....	1,6	1,1 environ

Ces chiffres sont évidemment théoriques et peuvent sans doute varier, en pratique, du fait de susceptibilités individuelles. Remarquons toutefois que, pour le Tétrachloréthane, Brunet [46] considère qu'une concentration de 1 milligramme par litre d'air ne doit pas être dépassée, et Kohn-Abrest [5] tient pour insalubre une atmosphère qui contient quelques milligrammes du produit par litre.

Dérivés de l'éthylène. — Le Dichloréthylène, le Trichloréthylène et le Perchloréthylène sont respectivement 1,7 - 1,7 - 1,6 fois plus toxiques que le Tétrachlorure de carbone. En adoptant pour ce dernier les mêmes chiffres que précédemment, on peut dresser le tableau de toxicité suivant :

Effet produit	Concentration de Dichloréthylène en mg. par litre	Concentration de Trichloréthylène en mg. par litre	Concentration de Perchloréthylène en mg. par litre
Mortel en 1/2 h.-1 heure.	235 -294	235 -294	250 -312
Dangereux en 1/2 h.-1 h.	88,2-117,6	88,2-117,6	93,7-125
Supportable 1/2 h.-1 h.	35,2- 47	35,2- 47	37,5- 50
Actif ap. plusieurs heur.	5,8	5,8	6,2

Y. Crescitelli [42], étudiant la toxicité de ces trois composés sur la souris, montra que pour cet animal le Dichloré-

thylène était le moins nocif, puis venait le Trichloréthylène et enfin le Perchloréthylène. Les doses narcotiques étaient respectivement de 25, 16, 10 milligrammes par litre.

D'autre part, nous avons vu que, d'après M. Genevois [33], pour le Perchloréthylène, l'écart entre la dose narcotique et la dose toxique était faible : aussitôt la dose narcotique limite dépassée, la narcose apparaît rapidement, et, à une dose double, une narcose prolongée peut être mortelle. Dans les mêmes conditions, avec le Trichloréthylène, il faut 2,5 fois la dose narcotique limite pour qu'apparaissent des accidents mortels et seulement après une narcose très longue; avec le Dichloréthylène il faut 3 fois la dose limite.

Il semble donc qu'en pratique le Perchloréthylène soit le composé le moins inoffensif de la série.

Quant au Trichloréthylène, il conserve sa toxicité moyenne, toxicité que nous n'avons trouvée chiffrée dans aucun ouvrage. Admettons donc provisoirement les chiffres théoriques calculés et considérons plus particulièrement celui qui correspond à la dose de Trichloréthylène active après plusieurs heures. Cette dose serait fort importante à déterminer, du point de vue de l'hygiène industrielle, pour la salubrité des ateliers.

D'après Lehmann, les toxicités du Tétrachloréthane et du Trichloréthylène, par rapport au Tétrachlorure de carbone, pourraient s'exprimer par les chiffres 9,1 et 1,7. Le Trichloréthylène serait donc 5,3 fois moins toxique que le Tétrachloréthane. Or, comme la pratique a montré que des séjours prolongés dans une atmosphère contenant environ 1 milligramme de ce dernier composé n'étaient pas sans présenter quelque inconvénient, on peut en inférer que, dans les mêmes conditions, une concentration en Trichloréthylène d'environ 5 mg. 3 par litre d'air peut être nuisible à l'homme. Ce chiffre est très voisin du chiffre théorique 5 mg. 8 obtenu par le calcul.

Prenons comme chiffre moyen 5 mg. 5 par litre d'air et considérons un ouvrier travaillant 8 heures par jour dans une

telle atmosphère. S'il fait, en moyenne, 16 aspirations par minute apportant chacune 500 cm^3 d'air aux poumons, au bout de sa journée de travail c'est 11 gr. 1 de Trichloréthylène qui auront été introduits dans son organisme. Bien que, comme nous l'avons vu, l'élimination soit assez rapide, il est légitime de se demander si, à la longue, des phénomènes d'intoxication ne pouvaient pas apparaître dans de pareilles conditions. Aussi, en l'absence de renseignements absolument précis, et par mesure de prudence, il semble que l'on puisse fixer à environ 5 milligrammes par litre d'air la concentration maximum en Trichloréthylène des atmosphères industrielles; cette dose est, d'ailleurs, à la limite de perception de l'odeur du composé, et cette propriété pourra servir de test d'insalubrité.

En résumé, des solvants que nous venons de passer en revue, le Tétrachlorure de carbone et les essences minérales se révèlent comme les moins toxiques; ensuite viennent les dérivés chlorés de l'éthylène, et notamment le Trichloréthylène, puis le Chloroforme et, enfin, le benzène et homologues et les dérivés chlorés de l'éthane, en particulier le Tétrachloréthane. Dans la pratique industrielle, ces derniers, et de nombreuses observations en font foi, se sont révélés comme particulièrement toxiques.

CONCLUSIONS

Surtout depuis la guerre, on a beaucoup employé certains solvants organiques répondant à trois types chimiques bien distincts : les essences retirées des pétroles, ensemble de divers hydrocarbures; le benzène et ses homologues, dont le mélange retiré des goudrons de houille est surtout connu sous le nom de benzol; enfin, divers dérivés chlorés d'hydrocarbures gras.

Jusqu'ici, les livres de toxicologie et d'hygiène donnent relativement peu de détails sur ces derniers composés, et, pour se documenter à leur sujet, on doit s'adresser aux travaux originaux épars dans la littérature technique.

Nous avons donc eu d'abord pour but, dans ce travail, de résumer l'ensemble des connaissances intéressant le pharmacien, le toxicologue et l'hygiéniste concernant ces dérivés chlorés.

I. — Nous avons rappelé les propriétés chimiques et physiques des principaux d'entre eux, leurs usages, leur action physiologique.

Nous les avons mis en parallèle avec les dérivés du pétrole et les benzols. Cette étude fait comprendre pourquoi certaines industries leur donnent actuellement la préférence, du fait de leur ininflammabilité et de leur toxicité, cette dernière étant relativement très réduite pour certains.

II. — A cette partie purement bibliographique, que nous n'avons pas l'espoir d'avoir fait complète, mais qui a exigé de longues recherches et de nombreuses traductions, nous avons voulu ajouter une contribution expérimentale personnelle.

Pour cela, nous avons choisi comme sujet particulier d'étude le Trichloréthylène et le Tétrachloréthane.

Nous avons d'abord envisagé les moyens appropriés pour les déceler et les doser dans les organes des intoxiqués ou des animaux d'expériences :

a) La réaction de Fujiwara, employée déjà par certains auteurs, est réellement intéressante. Nous avons précisé les conditions de son emploi au point de vue qualitatif et quantitatif. Néanmoins, nous l'avons peu employée dans nos recherches, trouvant sa sensibilité insuffisante.

b) Nous avons préféré la vieille méthode classique de Lallemand, Perrin et Duroy, en utilisant la technique renouvelée par Kohn-Abrest.

Nous en avons indiqué les détails et étudié l'application de la cyano-argentimétrie au dosage des halogènes libérés.

En possession de cette technique :

III. — Nous avons étudié l'intoxication expérimentale par le Trichloréthylène :

a) Dans l'intoxication aiguë, le Trichloréthylène se retrouve peu après la mort dans tous les organes, mais plus particulièrement dans le *cerveau* et le *tissu adipeux;*

b) Dans l'intoxication chronique, non suivie de mort, si on sacrifie l'animal peu après la dernière exposition aux vapeurs, on peut retrouver le Trichloréthylène dans le *sang*, les *poumons*, les *reins*, la *graisse;*

c) Le toxique est éliminé par l'*urine*, où on peut le retrouver après 3 à 5 heures;

d) Chez le lapin, la présence de Trichloréthylène dans le *sang* est très notable pendant les deux premières heures qui suivent le contact avec le toxique, puis la concentration baisse rapidement;

e) Enfin, le Trichloréthylène, en raison de sa fixation énergique par les *tissus riches en lipides*, peut y être retrouvé 11 semaines après la mort.

IV. — En ce qui concerne le Tétrachloréthane :

a) Dans l'intoxication aiguë expérimentale, le composé, comme le Trichloréthylène, se retrouve, peu après la mort, dans tous les organes, mais surtout dans le *tissu adipeux* et le *cerveau*.

b) Dans l'intoxication chronique non suivie de mort, si l'animal est sacrifié peu après le dernier contact avec les vapeurs, on peut retrouver le Tétrachloréthane dans le *foie*.

Si l'intoxication est mortelle, le toxique peut être retrouvé dans le *tissu adipeux*, le *foie*, les *reins*, les *poumons*.

Il y a passage du poison de la mère au fœtus.

c) Le Tétrachloréthane est éliminé par l'*urine*, mais moins rapidement que le Trichloréthylène. On peut l'y retrouver pendant au moins 4 heures.

d) Chez le lapin, la présence de Tétrachloréthane dans le *sang* reste notable pendant les cinq premières heures qui suivent l'inhalation, puis la concentration baisse rapidement.

e) Enfin, le Tétrachloréthane, comme le Trichloréthylène, et en raison de son affinité pour les *tissus riches en lipides*, peut y être retrouvé 11 semaines après la mort.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
A. LABAT.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 novembre 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Guyot. — Les synthèses industrielles au départ de l acétylène. *Chimie et Industrie*, juill. 1923
2. Baud. — *Chimie industrielle*, p. 247, Masson, Paris, 1927.
3. R. Fabre. — Leçons de toxicologie, Fasc. 4, p. 52-53, Hermann, Paris, 1935.
4. A. Wurtz. — Dictionnaire de chimie, 2e suppl., t. III, p. 612, Hachette, Paris, 1897.
5. E. Kohn-Abrest. — Précis de toxicologie, p. 85, Doin, Paris, 1934.
6. M. Frois. — La toxicité du tétrachloréthane. *Revue d'hygiène*, 1922, p. 986-992.
7. Anonyme. — *Le Siècle médical*, 1er févr. 1936.
8. A. Tapernoux. — Considérations sur la toxicité du Tétrachlorure de carbone et de quelques dérivés chlorés des carbures. *Mém. de la Soc. de biol.*, 1930, t. 105, p. 654.
9. G. Chavanne. — Sur l'isomérie du bichlorure d'éthylène. *Bull. de la Soc. de chim. de France*, t. 11, p. 941.
10. P. Jorissen et J. Velisek. — *Bull. de la Soc. de Chim. de France*, 1924, t. 36, p. 1285.
11. H. Thron. — *Chemische Zeitung*, t. 48, p. 142.
12. A. Wurtz. — Dictionnaire de chimie, 1er suppl, t. I, p. 702, Hachette, Paris.
13. Le Trichloréthylène. Brochure éditée par la Compagnie Alais, Froges et Camargue, 23, rue de Balzac, Paris.
14. Anonyme. — La stabilité du Trichloréthylène. *Chim. Trade Journ*, p. 227, 1933, n° 2419.
15. R. Fabre. — Leçons de toxicologie. Fasc. 4, p. 54-55, Hermann, Paris, 1935.
16. A. Wurtz. — Dictionnaire de chimie. 2e suppl,, t. III, p. 612.

17. O. Michaelis. — Rendements comparés de l'extraction des « sanza » par le sulfure de carbone et le Trichloréthylène. *Seifensieder Zeitung*, 1933, nos 9-10.
18. E. Zunz. — Eléments de pharmacodynamie spéciale, t. I, p. 54, Masson, Paris, 1932.
19. P. Lebeau et G. Courtois. — Traité de pharmacie chimique, t. I, p. 578, Masson, Paris, 1929.
20. C. Hall et J.-E. Schillinger. — Tétrachloréthylène a new anthelmintic. *Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1925, t. V, p. 229-236.
21. L. Launoy. — Leçons sur la toxicité, p. 189-199, Baillière, Paris, 1935.
22. M. Nicloux. — Sur le dosage de petites quantités de chloroforme. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1906, t. 40, p. 88.
23. G. Denigès, L. Chelle, A. Labat. — Précis de chimie analytique, t. I, p. 779-783, Maloine, Paris, 1930.
24. G. Denigès, L. Chelle, A. Labat. — Précis de chimie analytique, t. II, p. 216, Maloine, Paris, 1930.
25. A. Bruning et M. Schnetka. — Ueber der nachweres Von Tri und anden halogenhaltigen organischer losingsmitteln. *Arch. für Gewerberath u. Gewerbehy*, 1932-1933, t. IV, p. 740-747.
26. G. Denigès, L. Chelle, A. Labat. — Précis de chimie analytique, t. II, p. 216, Maloine, Paris, 1930.
27. Lallemand, Perrin, Duroy. — Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme. Paris, 1860.
28. E. Kohn-Abrest. — Recherche toxicologique rapide des alkylhalogènes. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1934, t. 199, p. 237-239.
29. — Détermination rapide de certains gaz ou vapeurs toxiques dans l'air. *Documentation scientifique*, 1935, n° 40, p. 297-304.
30. — Précis de toxicologie, p. 81-82. Doin, Paris, 1934.
31. G. Denigès, L. Chelle, A. Labat. — Précis de chimie analytique, t. I, p. 815, Maloine, Paris, 1930.
32. P. Lebeau et G. Courtois. — Traité de pharmacie chimique, t. I, p. 579, Masson, Paris, 1929.
33. L. Genevois. Sur les propriétés physiologiques des solvants chlorés. *Annales d'hygiène*, 1936, n° 3, p. 139-149.
34. K.-B. Lehmann. — *Archiv. für Hygiene*, 1911, t. 72, p. 1-60.
35. R. Fabre. — Leçons de toxicologie. Fasc. 1, p. 20, Hermann, Paris, 1935.

36. Carrieu et Marc. — Quelques cas d'intoxication par le Trichlorure d'éthylène. *Presse médicale*, 1926, n° 76, p. 1199.
37. C. Vallée et J. Leclercq. — Intoxication par le Trichloréthylène. *Annales de médecine légale*, 1935, n° 1, p. 10-12.
38. Isenschmid et Kunz. — Gefahren moderner Gewerblicher Gifte. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1935, n° 27, p. 612-615.
39. D. Nuch. — *Zentralb. Gewerbehy. Unfall.*, 1929, n° 10, p. 295-296.
40. W. Koch. — Trichloräthylenwergiftung. Brochure éditée chez Gustav Fischer, Iéna, 1931.
41. F. Carrieu. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le Trichlorure d'éthylène. *Revue d'hygiène*, 1927, t. 49, n° 5, p. 348.
42. Y. Crescitelli. — Dissertation inaugurale. Travail de l'Institut d'Hygiène de Wurzbürg, 1933, Richard Mayr, édit.
43. M. Péronnet. — Recherches sur l'intoxication expérimentale par la vapeur de benzène. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1935, t. 21, n° 10, p. 503.
44. R. Fabre. — Leçons de toxicologie. Fasc. 1, p. 29, Hermann, Paris, 1935.
45. J. Charbonnier. — Contribution à l'étude de l'intoxication des ouvrières perlières. Thèse médecine, Paris, 1923.
46. P. Brunet. — Des intoxications professionnelles par certains dissolvants du caoutchouc. Thèse médecine, Paris, 1924.
47. Léri et Breitel. — La polynévrite chronique. Polynévrite par le Tétrachloréthane chez les perlières. *Soc. méd. des hôp.*, 1922, n° 29, p. 1406-1412.
48. Heim de Balzac. et Agasse-Lafont. — Intoxications mortelles ou de gravité variable en série par emploi d'un adhésif solubilisé dans la benzine. *C. R. de l'Acad. de méd.*, 4 juill. 1933.
49. E. Kohn-Abrest, J. Ogier. — Chimie toxicologique, t. I, p. 397-403, Doin, Paris, 1924.
50. E. Kohn-Abrest. — Précis de toxicologie, p. 92-94, Doin, Paris, 1935.
51. R. Douris. — Toxicologie moderne, p. 219, Vigot, Paris, 1935.
52. R. Fabre. — Leçons de toxicologie. Fasc. 3, p. 72-76, Hermann, Paris, 1935.
53. E. Kohn-Abrest, J. Ogier. — Chimie toxicologique, t. I, p. 403-404, Doin, Paris, 1924.
54. — Chimie toxicologique, t. I, p. 373, Doin, Paris, 1924.

55. P. Dervillée. — L'intoxication expérimentale par le Tétrachlorure de carbone. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1936, n° 4, p. 91-102.

56. R. Fabre. — Leçons de toxicologie. Fasc. 4, p. 50, Hermann, Paris, 1935.

57. D. Glibert. — A propos d'un cas d'intoxication professionnelle par le Trichloréthylène. *Le Scalpel*, 1935, t. 88, n° 45, p. 1446-1449.

58. P. Pagniez, A. Plichet, N. Koang. — Soc. méd. des hôp., séance 8 juill. 1932

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE

Généralités sur les solvants chlorés acétyléniques.

CHAPITRE I. — *Groupe de l'éthane* 15

CHAPITRE II. — *Groupe de l'éthylène* 19

DEUXIEME PARTIE

Le dosage du Trichloréthylène et du Tétrachloréthane en toxicologie.

CHAPITRE I. — *Action des hydroxydes alcalins en solution sur le Trichloréthylène* 30

I. Action de la solution alcoolique d'hydroxyde de potassium. 30

II. Action de la lessive d'hydroxyde de sodium 34

CHAPITRE II. — *Dosage colorimétrique du Trichloréthylène utilisant la réaction de Fujiwara* 36

I. Application à la diagnose du Trichloréthylène 37

II. Application au dosage de petites quantités de Trichloréthylène 40

III. Modes d'isolement du Trichloréthylène 43

CHAPITRE III. — *Dosage du Trichloréthylène à l'état de chlorure d'argent après décomposition par la chaleur* 51

Vérification expérimentale de la méthode 56

CHAPITRE IV. — *Application de la méthode précédente au dosage du Tétrachlorétane* 61

Vérification expérimentale 61

TROISIEME PARTIE

Action physiologique des solvants chlorés acétyléniques. La toxicité du Trichloréthylène et du Tétrachloréthane.

Pages

CHAPITRE I. — *Notions générales sur l'activité physiologique des solvants chlorés* 65

Action anthelminthique 70

CHAPITRE II. — *Les travaux de K. B. Lehmann sur la toxicité des carbures chlorés* 75

I. Toxicité ménagée 76
II. Toxicité libre 79

CHAPITRE III. — *La toxicité du Trichloréthylène* 88

I. Intoxication aiguë 89
II. Intoxication chronique 104
III. Localisation du toxique 112
IV. Elimination du toxique 116
V. Stabilité dans le cadavre. Résistance à la putréfaction 119

CHAPITRE IV. — *La toxicité du Tétrachloréthane* 122

I. Intoxication chronique 123
II. Localisation du toxique 129
III. Elimination du toxique 132
IV. Stabilité dans le cadavre. Résistance à la putréfaction 134

CHAPITRE V. — *Toxicité comparée des principaux solvants industriels* 136

I. Benzène et homologues 136
II. Essences minérales 138
III. Dérivés chlorés du méthane 138
Dérivés chlorés de l'acétylène 140

CONCLUSIONS 145

BIBLIOGRAPHIE 149

19.893. — Bordeaux, Impr. Centrale Delmas, 6, pl. St-Christoly. — 1936.